



- Блокаду дофаминовых рецепторов.
- Экстрапирамидные побочные симптомы; позднюю дискинезию.
- Повышение уровня пролактина.
- Преходящее подавление реакции избегания.
- Подавление стереотипии, вызываемых действием амфетаминов.

Согласно нескольким сообщениям, при длительном применении амоксапина могут возникать явления поздней дискинезии [10].

Потенциальные преимущества амоксапина заключаются в следующем:

- Минимальное седативное и антихолинергическое действие.
- Возможность использования в качестве монотерапии при психотическом варианте депрессии.
- Вероятно, более быстрое клиническое проявление действия препарата.

Потенциальными недостатками амоксапина являются:

- Блокада D_2 рецепторов, ведущая к возникновению экстрапирамидной симптоматики.
- Невозможность разделить антипсихотический и антидепрессивный эффекты.
- Передозировка препарата может быть летальной.

Мапротилин

Этот препарат широко исследовался в двойных слепых исследованиях. Результаты двух исследований показали, что его эффективность существенно выше, чем эффективность плацебо, а еще двух обнаруживают ту же тенденцию (см. табл. 7.5) [11-14]. При проведении сравнительного исследования клиническое улучшение возникло у 73% больных, получавших мапротилин, и у 72% — стандартные гетероциклические

антидепрессанты (см. табл. 7.6).

Потенциальными преимуществами мапротилина являются:

- Незначительное антихолинергическое действие.
- Седативное действие, которым обладает препарат, делает его применение целесообразным при лечении агитированных больных.

- Не противодействует гипотензивным эффектам клонидина.

Потенциальными недостатками препарата являются:

- Повышенный риск возникновения судорожных приступов.
- Передозировка препарата может быть летальной.
- Длительный период полураспада.
- Может вызывать дерматиты.

Лофепрамин

Эффективность препарата при проведении контролируемых испытаний была существенно выше, чем эффективность плацебо, и эквивалентна эффективности амитриптилина, имипрамина и мапротилина [15]. Препарат лучше переносится больными, особенно пожилого возраста, чем большинство других гетероциклических антидепрессантов. Основным метаболитом является дезипрамин (см. табл. 7.4 и 7.6).

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА (SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS - SSRI)

В течение последних двух десятилетий были получены многочисленные доказательства о снижении активности медиатора серотонина при депрессивных расстройствах. Лекарства, влияющие на функции серотонина путем подавления процесса его обратного захвата, в наибольшей степени отвечают современным клиническим запросам.

Зимелидин был первым представителем этого класса антидепрессантов, введенным в клиническую практику. Однако в 1982 г. он был повсеместно снят с производства в связи с выраженностью его токсического действия [16]. В настоящее время, несмотря на такое обескураживающее начало, в клиническую практику в различных странах введено пять представителей этого класса: циталопрам (ципрамил, Cipramil, Lundbeck), флуоксетин (прозак, Prozac, Lilly), флувоксамин (феварин, Fevarin, лувокс, Luvox, Solvay), пароксетин (паксил, Paxil, Smith Kline

Beecham) и сертралин (Золофт, Zoloft, Pfizer). Все препараты, за исключением циталопрама, применяются в США, хотя флувоксамин зарегистрирован в первую очередь для лечения обсессивно-фобических расстройств, а не депрессии.

Эффективность при проведении неотложной терапии

Общая эффективность всех SSRI препаратов при лечении депрессивного расстройства одинакова, что соответствует представлению об общем механизме их действия (подавлении обратного захвата серотонина).

В табл. 7.7 и 7.8 приведены обновленные результаты проведенного нами мета-анализа, которые демонстрируют несомненное преимущество SSRI препаратов по отношению к плацебо. Сравнительные исследования также показывают, что они являются равными по эффективности со стандартными антидепрессантами. Одним из методических недостатков этих сравнительных испытаний было то, что в большинстве случаев препараты применялись у амбулаторных больных.

Кривая зависимости дозировки и клинической реакции у всех SSRI препаратов имеет характер плато. Это означает, что по достижению минимально эффективной дозировки дальнейшее повышение дозы не влияет на качество клинической реакции. Стандартными терапевтически эффективными дозировками трех серотонинергических антидепрессантов, зарегистрированных в США, являются 20 мг/сут для флуоксетина и пароксетина и 50 мг/сут для сертралина. При этих дозировках все эти препараты производят одинаковый эффект на уровень содержания серотонина в крови и на процесс его обратного захвата в тромбоцитах крови [17-19]. Это соответствует представлению о том, что их эффективность является результатом влияния на механизм обратного захвата серотонина.

Скорость появления положительной клинической реакции

Скорость появления клинической реакции является одним из важных показателей терапевтической эффективности антидепрессантов. Быстрота достижения ремиссии при депрессивном расстройстве связана с облегчением стра-

Таблица 7.7.

Эффективность SSRI препаратов по сравнению с плацебо: неотложная терапия

Препарат	Число работ	Число больных	Положительная реакция на SSRI,	Положительная реакция на плацебо, %	Различие	Значение p
Флуоксетин	9	1365	65	41	24	10^{-22}
Флувоксамин	3	125	67	42	25	0,008
Пароксетин	9	649	65	36	29	10^{-14}
Сертралин	3	575	78	48	30	10^{-12}

Таблица 7.8.

Эффективность препаратов SSRI по сравнению со стандартными антидепрессантами: неотложная терапия

Препарат	Число исследований	Число больных	Положительная реакция на SSRI, %	Положительная реакция на стандартный АД, %	Различие
Циталопрам	6	347	73	74	-1
Флуоксетин	16	1549	63	64	-1
флувоксамин	4	137	70	66	+4
Пароксетин	16	1322	62	60	+2
Сертралин	3	682	68	65	+3

данной болезни и предотвращением нежелательных последствий болезни, в том числе и смертельного исхода как возможного проявления различных осложнений. Ни один из серотонинергических антидепрессантов не имеет преимуществ перед другими в скорости наступления терапевтического эффекта, что соответствует их общему механизму действия [20,21].

Терапевтическая эффективность SSRI

При прочих равных условиях врач всегда ищет возможность назначить препарат, который лучше всего может помочь конкретному больному. Поскольку не существует свидетельств о преимуществе в терапевтической эффективности одного серотонинергического антидепрессанта над другим, первичный выбор препарата должен основываться на таких показателях, как безопасность, переносимость и стоимость.

Некоторые практические врачи высказывают предположение, что при лечении тяжелых стационарных депрессивных больных трициклические антидепрессанты более эффективны, чем серотонинергические. Однако объективные данные, свидетельствующие в пользу этого, достаточно ограничены. В ходе двух исследований, сравнивающих применение кломипрамина с циталопрамом и пароксетином при лечении госпитализированных больных с депрессивным расстройством, было показано, что трициклический антидепрессант отличался большей эффективностью, чем SSRI препараты [22, 23]. В поддержку этого также говорят результаты одной работы, где дополнительное назначение дезипрамина (одного из наиболее избирательных блокаторов обратного захвата норадреналина) к SSRI вызвало более полную терапевтическую реакцию у больных, прежде полностью или частично устойчивых к антидепрессивному лечению [24, 25]. С этим также согласуются данные о том, что венлафаксин более эффективен в стационарном лечении больных с выраженным депрессивным расстройством, чем плацебо и флуоксетин [26]. Трактовка этих данных достаточно сложна, хотя бы потому, что госпитализация больных может быть связана не только с тяжестью депрессивного состояния, но

и с другими факторами (сопутствующее соматическое заболевание или злоупотребление психоактивными веществами).

Существуют немногочисленные данные о том, что у больных, устойчивых к монотерапии дезипрамином, может сформироваться положительная терапевтическая реакция на применение SSRI препаратов, и наоборот [27]. Однако не существует никаких свидетельств тому, что устойчивость к одному SSRI препарату может быть преодолена назначением другого. Поэтому при изменении схемы лечения больного, более оправдано переключение на другой класс антидепрессивных препаратов с иным механизмом действия.

ВЕНЛАФАКСИН

Венлафаксин является фенилэтиламином и считается первым представителем нового класса антидепрессантов, имеющих оригинальную химическую структуру и фармакологическое действие в виде подавления избирательного обратного захвата как серотонина, так и норадреналина [28, 29]. Некоторые трициклические антидепрессанты также оказывают подобное действие, но оно не является избирательным, так как одновременно они блокируют и другие рецепторы и натриевые каналы. Понимание особенностей фармакологии венлафаксина является ключом к пониманию фармакологических различий между отдельными классами антидепрессантов.

Процесс биотрансформации и выведения венлафаксина зависит от ферментов P450 2D6 и 3A3/4 [30-32]. Основным активным метаболитом препарата является 0-дismetилвенла-факсин, от которого в равной степени зависит общая терапевтическая эффективность изначального соединения [33].

Эффективность при неотложной терапии

В отличие от SSRI препаратов венлафаксину свойственна восходящая кривая соотношения дозировки и клинической реакции (табл. 7.9). Это увеличение эффективности на более высоких дозировках соответствует представлению

Таблица 7.9.

Антидепрессивный эффект (А изменение показателей Шкалы депрессии Гамильтона [HDRS]*) в зависимости от дозировки (по материалам испытаний с использованием фиксированных дозировок и плацебо контролем)

Суточная дозировка,	мг					
Флуоксетин	5	20	40	60		
1-е исследование ⁸						
А изменение	—	4,1	3,9	1,5		
2-е исследование ⁶						
А изменение	4,2	3,0	4,2	—		
Сертралин ⁸	—	50	100	200		
А изменение	—	2,7	2,8	3,9		
Пароксетин*	10	20	30	40		
А изменение	-1,2	2,4	1,5	1,5		
Венлафаксин ⁹	62,5	75	175	182	225	375
А изменение	1,0	4,5	2,0	4,0	6,0	5,0
Нефазадон"	200-250	300	400	500	600	—
А изменение	1,7	2,0	2,7	5,1	0,6	—

*Антидепрессивный эффект = (исходное HDRS — конечное HDRS) при применении препарата минус (исходное HDRS — конечное HDRS) при применении плацебо.

¹ Из Wernicke J, et al. Fixed dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 164-168. ⁶ Из Wernicke J, et al. Low dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 183-188. ⁸ Из Preskorn S, Lane R. 50 mg/day as the optimum dose for sertraline.. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, in press. ⁹ Из Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl): 21-26. ⁸ Из Preskorn S. Antidepressant drug selection: criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl 9A): 6-22. ¹ Из Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington DC, July 1993. Для большинства исследований в сравнении с плацебо $p < 0,001$

о проявлении дополнительного, двойного антидепрессивного действия. При применении высоких дозировок это соединение наряду с подавлением захвата серотонина начинает действовать на процесс захвата норадреналина. При дозировке в 225 мг/сут эффективность венлафаксина на 50% выше, чем эффективность SSRI, что подтверждается результатами двойных слепых, рандомизированных испытаний, при которых венлафаксин в дозе 225 мг/сут был более эффективен, чем плацебо и флуоксетин при лечении госпитализированных больных с меланхолическим синдромом [26,34]. Восходящий характер кривой зависимости дозировки и клинической реакции является вполне достаточным основанием для повышения дозировок венлафаксина у больных, состояние которых было устойчиво по отношению к начальной дозировке препарата (75 мг/сут).

Отмеченное уменьшение величины антидепрессивного эффекта при дозировке в 375 мг/сут по сравнению с 225 мг/сут, свидетельствует ско-

рее о методологическом недостатке исследования, так как большинство данных, приведенных в табл. 7.9, являются результатами исследований с использованием фиксированных дозировок, когда больным сразу назначается та или иная дозировка препарата по принципу случайной выборки. Такой подход заметно отличается от клинической практики, где обязательным будет период постепенного наращивания дозировки, что позволяет больному приспосабливаться к некоторым побочным эффектам, связанными с уровнем дозировки препарата. Более того, в клинической практике больному чаще всего наращивают дозировки препарата только тогда, когда у него отсутствует клиническая реакция на прежней дозировке.

В большинстве случаев целью исследований с использованием фиксированной дозировки препарата является определение значения стартовой дозировки препарата для большинства больных. Создается впечатление, что полученные данные свидетельствуют в пользу

дугообразной кривой зависимости дозировки и клинической реакции, где наилучшее значение последней располагается примерно посередине кривой, а не на ее концах. Низкие значения клинической эффективности в начале кривой, естественно, связаны с недостаточностью уровня концентрации препарата в месте проявления его действия. А вот снижение эффективности в верхней части кривой является результатом способа проведения анализа полученных данных. В этих исследованиях учитываются только данные конечного осмотра больных. При этом все больные, прекратившие прием препарата по какой-либо причине раньше этого срока (даже задолго до того, как можно было ожидать клиническую реакцию), считаются продемонстрировавшими отрицательный результат. Как правило, в подобных исследованиях эффективность препарата недооценивается, в отличие от исследований, в которых дозировка препарата может повышаться у тех больных, кто в этом нуждается. В любом случае, эффективность дозировок венлафаксина в 225 мг/сут и 375 мг/сут была выше, чем при более низких его дозировках, а также выше, чем эффективность любого из SSRI при оптимальных дозировках.

Скорость появления положительной клинической реакции

До сих пор не существует общепринятого способа оценки скорости наступления антидепрессивного эффекта. Возможно, наиболее строгим и клинически значимым является оценка времени достижения частичной реакции и состояния ремиссии (т. е. уменьшение на 50% выраженности симптоматики и полное исчезновение симптоматики соответственно). Такой подход не лишен определенных методологических проблем. Данные по венлафаксину свидетельствуют, что в течение первой недели при дозировке в 375 мг/сут скорость наступления терапевтической реакции в 5 раз выше, чем при назначении плацебо [35]. После двух недель лечения терапевтическая реакция проявилась у каждого третьего больного, по сравнению с каждым десятым при назначении плацебо. Ранее различие между реакцией на венлафаксин

и на плацебо зафиксировано еще при проведении нескольких двойных слепых исследований с рандомизированной выборкой [36-39].

Эти данные соответствуют фундаментальным разработкам, показавшим, что совместное назначение препаратов, индивидуально блокирующих захват серотонина и норадреналина, или назначение венлафаксина в дозировках, вызывающих одновременное подавление захвата как серотонина, так и норадреналина, приводит к более быстрому развитию повышенной чувствительности β -адренергических рецепторов [40]. Дополнительно, следует указать на данные клинических исследований, при которых сочетанное назначение препаратов, блокирующих захват серотонина, и препаратов, блокирующих захват норадреналина, приводит к более быстрому проявлению антидепрессивного эффекта [24]. Эти данные о времени появления клинической реакции обеспечивают врача клинически значимой информацией, которая крайне необходима при лечении тяжелых депрессивных больных, нуждающихся в максимально быстром облегчении своего состояния. В этом контексте было бы идеально иметь подобные данные обо всех доступных антидепрессантах, чтобы можно было бы сравнить их между собой по признаку скорости наступления антидепрессивного действия.

Особенности терапевтической эффективности

При появлении нового препарата всегда возникает вопрос, будет ли он эффективен при лечении тех больных, состояние которых было устойчивым по отношению к другим препаратам. К сожалению, на этот вопрос редко можно получить конкретный ответ поскольку:

- Подобные исследования технически трудно-выполнимы.
- Слишком велика ответственность при таком характере выводов (вряд ли кто-то захочет взять на себя роль спонсора фирмы-производителя).
- Подобные испытания на клинической фазе разработки препарата направлены в большей

степени на удовлетворение требованиям официальной регистрации, нежели на решение подобного вопроса.

Хотя исследования с адекватно организованным контролем и отвечающие на этот вопрос не проводились, однако материалы одного открытого клинического испытания требуют комментария [41]. Это не во всем методологически верное исследование дает представление о терапевтической эффективности венлафаксина при лечении больных с терапевтически резистентными формами депрессивных расстройств. В этом контексте существуют сомнения в том, обладают ли SSRI как класс антидепрессантов такой же эффективностью, как три-циклические антидепрессанты при лечении стационарных больных депрессивным расстройством. Эти споры также подогревались результатами двух исследований с использованием двойного слепого метода и случайной выборки, проведенных в Дании [22, 23]. Эти исследования показали, что эффективность кломипрамина выше, чем эффективность препаратов SSRI, однако данные результаты были подвергнуты критике по нескольким пунктам. Кроме того, еще одно двойное слепое сравнительное исследование показало, что при лечении стационарных больных депрессивным расстройством эффективность венлафаксина была выше, чем флуоксетина [26].

Венлафаксин обладает теми же преимуществами, что и SSRI, по отношению к ТЦА и ИМАО. Потенциальными преимуществами его по отношению к SSRI являются:

- *Восходящий характер кривой соотношения дозировки и клинической реакции*, возможно, с более значительной общей эффективностью на высоких дозировках;
- *Более быстрое клиническое проявление антидепрессивного эффекта.*
- *Указания на большую эффективность* при лечении стационарных больных депрессивным расстройством, чем при применении плацебо и флуоксетина.
- *Незначительное влияние in vitro на активность ферментов CYP 2D6*, что *in vivo* проявляется существенно меньшим эффек-

том по сравнению с флуоксетином и пароксетином.

Недостатками венлафаксина по сравнению с SSRI препаратами являются риск повышения артериального давления при применении высоких дозировок и необходимость приема препарата дважды в день.

Клинико-фармакологическое преимущество венлафаксина — возможность индивидуального подбора дозировки путем ее постепенного повышения — может оказаться маркетинговым недостатком, так как большинство врачей предпочитает, как в случае с SSRI, "простоту" стандартной единой дозировки, эффективной для большинства больных.

НЕФАЗОДОН

Нефазодон по химической структуре близок к trazодону и имеет некоторые необычные фармакологические свойства — он не только подавляет обратный захват серотонина, но и блокирует 5-HT₂ рецепторы [42-46]. Возможно, его антидепрессивное действие как серотонинергического препарата связано с повышением активности 5-HT_{1A} рецепторов в условиях блокады 5-HT₂ рецепторов. В этом смысле действие нефазодона является, может быть, более избирательным, чем у стандартных SSRI препаратов. По данным клинических испытаний, нефазодон обладает достаточно благоприятным профилем побочных свойств.

Эффективность при неотложной терапии

Клинические контролируемые испытания нефазодона были немногочисленными, имели небольшие выборки больных, проводились только на ранних этапах его разработки и отличались существенными недостатками [47]. Так, при проведении исследований с использованием фиксированных дозировок, нефазодон назначался в относительно низких дозировках (50-300 мг/сут), в сравнении с теми, которые позже были определены как оптимально эффективные. В дальнейшем нефазодон испытывался в ходе исследований с "фиксированным диапазоном дозировки", при которых больные

рандомизировано распределялись на две группы (с низкими дозировками в 50-300 мг/сут и высокими — 300-600 мг/сут) с возможностью менять индивидуальные дозировки внутри этих диапазонов (S. Preskorn, неопубликованные данные, 1993) [47]. Такая методика не позволяет, как в случае со стандартными испытаниями с фиксированными дозировками, четко определять взаимоотношение дозировки препарата и клинической реакции на него, что необходимо учитывать при сравнении эффективности препарата с другими антидепрессантами. В дальнейшем был проведен ряд двойных слепых исследований с использованием методики фиксированного диапазона дозировки, при которых нефазодон сравнивался с плацебо, имипрамином и флуоксетином [47-54]. Эффективность нефазодона была выше, чем у плацебо и эквивалентна таковой у имипрамина и флуоксетина. Мета-анализ показал, что соотношение дозировки и клинической реакции при применении нефазодона имеет характер восходящей кривой. Эффективность препарата в дозировках 300-400 мг/сут была сопоставима с эффективностью SSRI препаратов и низких дозировок венлафаксина (см. табл. 7.9). При дозировках свыше 500 мг/сут его эффективность превышает таковую у SSRI препаратов (в пересчете на процент больных, проявивших положительную реакцию) и ниже эффективности высоких дозировок венлафаксина (225-375 мг/сут).

Важно отметить, что при дозировке нефазодона 600 мг/сут клиническая реакция была аналогична реакции на плацебо. Возможно, это является методологическим артефактом самого исследования в связи с тем, что дозировка препарата повышалась до этого уровня только тем больным, у которых отмечались явления терапевтической устойчивости. **В любом случае результаты исследований показывают, что превышение дозировки нефазодона свыше 500 мг/сут не имеет существенных клинических преимуществ.**

Скорость появления положительной клинической реакции

Нефазодон достаточно быстро (в течение 1-й недели) проявляет положительное действие на

расстройство сна и симптомы тревоги, обычно сопровождающие депрессивное расстройство [55]. Однако достаточно полное антидепрессивное действие проявляется в те же сроки, что и действие других серотонинергических антидепрессантов. Не существует никаких свидетельств того, что более высокие дозировки нефазодона, в отличие от венлафаксина, приводят к более быстрому формированию картины ремиссии.

Особенности терапевтического действия

Никаких определенных выводов о сравнительной эффективности нефазодона при лечении стационарных больных с выраженными признаками депрессивного состояния в настоящее время сделать нельзя.

Относительными преимуществами нефазодона по отношению к другим антидепрессантам являются:

- *Восходящий характер кривой соотношения дозировки и клинической реакции.*
- *Возможно, более легкий профиль побочных свойств, в частности, не такое выраженное активирующее влияние и воздействие на половые функции, как у SSRI препаратов и венлафаксина.*
- *Вероятно, более быстрое проявление анксиолитического действия.*
- *Отсутствие гипертензивного действия, в отличие от венлафаксина.*

К недостаткам нефазодона относятся двукратный режим приема в течение суток и необходимость постепенного повышения дозировок в целях индивидуального подбора оптимальной дозировки. Последнее, как и в случае с венлафаксином, может являться маркетинговым недостатком. Кроме того, нефазодон, возможно, подавляет активность фермента GYP 3A3/4, что может привести к нежелательному фармакокинетическому взаимодействию и отдаленным осложнениям терапии.

ТРАЗОДОН

Обзор нескольких контролируемых, рандомизированных испытаний показал, что эффектив-

ность тразодона на 32% выше, чем у плацебо, и на 4% (статистически недостоверно) выше, чем у стандартных гетероциклических антидепрессантов (табл. 7.4 и 7.6). Терапевтически эффективная дозировка составляет 200-600 мг/сут (существенно выше, чем у других гетероциклических антидепрессантов), но, хотя препарат имеет незначительный антихолинергический побочный эффект, чрезмерное седативное действие может ограничить его применение в этих дозировках.

К преимуществам тразодона относятся:

- *Отсутствие антихолинергического действия.*
- *Седативное действие* при применении у больных пожилого возраста с явлениями ажитации и агрессивности.
- *Может использоваться как снотворное средство.*
- *Относительная безопасность при передозировке.*
- *Отсутствие квинидиноподобного действия.*

К потенциальным недостаткам относятся:

- *Отсутствие антиаритмического действия.*
- *Может вызывать или усиливать желудочковую аритмию (не доказано).*
- *Приапизм.*
- *Постуральная гипотензия.*

БУПРОПИОН

В ходе нескольких двойных слепых исследований была подтверждена эффективность бупропиона как антидепрессанта (см. табл. 7.4 и 7.6) [56]. Это соединение не является ни ингибитором механизма обратного захвата, ни ингибитором моноаминоксидазы. Оно вызывает изменение активности постсинаптических α -норадренергических рецепторов, что показано при испытаниях на лабораторных животных [57]. Интерес к этому препарату, так же как к психостимуляторам, связан с тем, что он оказывает свое действие через катехоламиную систему и часто вызывает улучшение клинического состояния у тех больных, которые терапевтически устойчивы к стандартным трициклическим антидепрессантам.

К преимуществам бупропиона относятся:

- *Отсутствие седативного действия.*
- *Незначительность антихолинергических побочных эффектов.*
- *Не вызывает прибавки веса.*
- *Не вызывает гипотензии и изменений на ЭКГ.*
- *Низкая токсичность при передозировке.*

К потенциальным недостаткам относятся:

- *Чрезмерная стимуляция, бессонница, тремор.*
- *Может вызывать расстройства восприятия, психотическую симптоматику.*
- *Повышенный риск судорожных приступов, в особенности у больных с расстройствами приема пищи.*

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Интерес к препаратам, которые подавляют активность моноаминоксидазы, вызван не только объективными доказательствами их антидепрессивной активности (по материалам контролируемых испытаний), но также современными клиническими данными, подтверждающими их эффективность в терапии:

- *Атипичных депрессивных состояний.*
- *Смешанных тревожных и депрессивных расстройствах.*
- *Панических расстройствах (с агорафобией или без).*
- *Расстройствах приема пищи, в особенности при булемии (из-за требуемых диетических ограничений они не всегда могут быть использованы при лечении таких больных).*

Ипрониазид стал первым широко используемым ИМАО. Однако его выраженная гепатотоксичность стимулировала разработку других *гидразиновых* ИМАО (изокарбоксазид, ниламид, фенилзин) и *негидразиновых* ИМАО (транилципромин, паргилин).

Существуют два типа моноаминоксидазы (А и Б), которые представляют различные группы протеинов. МАО-А преимущественно дезаминирует серотонин и норадреналин, тогда как МАО-Б преимущественно разлагает дофамин, бензиламин и фенилэтиламин. Некоторые ве-

щества (тирамин, триптамин) дезаминируются обоими типами фермента.

В веществе головного мозга человека в большей степени присутствует МАО-Б, тогда как у крыс — МАО-А. После назначения ИМАО повышается уровень внутриклеточного содержания эндогенных аминов (например, норадреналина), а также содержание неестественных для человека экзогенных аминов (триптамина и фенилэтиламина). Затем по механизму обратной связи следует компенсаторное снижение синтеза аминов. В везикулах начинает повышаться уровень содержания других аминов и их метаболитов (ложных медиаторов), которые могут замещать истинные медиаторы. Одновременно снижается уровень обмена в пресинаптических окончаниях нейронов. Спустя 3-6 недель уровень содержания серотонина в веществе мозга приходит к обычным значениям, а уровень норадреналина снижается. При этом происходит компенсаторное уменьшение количества α_2 -и р-рецепторов, включая изменение функций р-адренергических рецепторов (опосредование влияния норадреналина на аденил циклазу).

Наиболее распространенными в настоящее время ИМАО являются необратимые ингибиторы фермента, образующие химическое соединение с частью фермента. После прекращения лечения процесс ингибирования продолжается до тех пор, пока синтез новых ферментов не приведет к восстановлению уровня содержания МАО. Таким образом, изокарбоксазид, фенил-зин и транилципромин являются необратимыми и неизбирательными ИМАО. *Кяоргишин*, однако, является необратимым, избирательным МАО-А ингибитором; *моклубемид* — обратимым, избирательным МАО-А ингибитором; *L — депренил* и *паргилин* — относительно избирательными, необратимыми МАО-Б ингибиторами. Период полувыведения ИМАО достаточно короткий (несколько часов), однако период снижения степени ингибирования МАО наполовину равняется приблизительно двум неделям, что связано с временем, необходимым для синтеза новых ферментов. Существует теория, что обмен фенилзина осуществляется путем ацетилирования, однако объективных доказательств этому нет [58].

Избирательные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы

Позднее были разработаны избирательные и обратимые ИМАО, которые не обладают побочными свойствами, характерными для первых поколений этих препаратов [59]. В частности, они практически *не взаимодействуют с тирамином*, что снимает необходимость определенных ограничений в пищевом рационе. Совместные клинические испытания обратимых ингибиторов МАО-А проводились в Европе. Общая выборка составила 2000 больных, большинство из которых находились на стационарном лечении по поводу тяжелых эндогенных депрессивных состояний [60]. Лучше всего в этой группе изучен *моклубемид*, эффективность которого была выше, чем у плацебо, и эквивалентна эффективности стандартных гетероциклических антидепрессантов (табл. 7.10 и 7.11). При сравнительных исследованиях в некоторых случаях скорость проявления терапевтической реакции при применении обратимых ИМАО-А была выше, чем у трициклических антидепрессантов.

Если будут получены неоспоримые доказательства того, что обратимые ингибиторы МАО-А столь же эффективны в лечении депрессивных расстройств, как другие ИМАО и антидепрессанты других классов, то совершенно очевидно, что многие врачи будут отдавать им предпочтение. Кроме того, если риск отрицательного взаимодействия с тирамином и другими веществами (например, симпатомиметиками) минимален, то это существенно уменьшит различные клинические и другие ограничения на использования этих препаратов.

В настоящее время проходят испытания ряд других обратимых ингибиторов моноаминоксидазы типа А:

- Брофаромин.
- Цимоксатон.
- Толексатон.

В табл. 7.10 приведены обобщенные характеристики нескольких из этих препаратов, которые уже доступны для клинического применения или находятся на этапе испытаний.

К потенциальным преимуществам обратимых ингибиторов МАО-А относятся:

Таблица 7.10.
Основные характеристики ингибиторов МАО

Название ИМАО	Избирательность	Субстрат	Обратимость
Брофаромин	МАО-А	Серотонин, норадреналин	Да
Цимоксатон	МАО-А	Серотонин, норадреналин	Да
Клоргилин	МАО-А	Серотонин, норадреналин	Нет
Моклобемид	МАО-А	Серотонин, норадреналин	Да
Толоксатон	МАО-А	Серотонин, норадреналин	Да
Паргилин	МАО-Б	фенилэтиламин, бензиламин	Нет
Селегилин	МАО-Б	фенилэтиламин, бензиламин	Нет
Изокарбоксазид	МАО А, Б	Тирамин, дофамин, триптамин	Нет
Фенилзин	МАО А, Б	Тирамин, дофамин, триптамин	Нет
Транилци промин	МАО А, Б	Тирамин, дофамин, триптамин	Нет

Таблица 7.11.
Эффективность ингибиторов МАО по сравнению с плацебо: неотложная терапия

Препарат	Число работ	Число больных	Реакция ИМАО, %	Реакция плацебо, %	Различие	Среднее квадратическое отклонение	Значение р
Моклобемид	6	535	65	24	41	87,2	Ю ²⁰
Фенилзин	8	429	56	43	14	7,9	0,005

- *Отсутствие неспецифических биохимических или фармакологических эффектов.*
- Антидепрессивное действие возникает только за счет действия на изоэнзим МАО типа А, следовательно, склонность вызывать реакцию потенцирования тирамина существенно снижена.
- Высокая эффективность при лечении эндогенных и атипичных депрессивных состояний.
- Возможность проводить мониторинг предполагаемого механизма действия препарата (ингибирование моноаминоксидазы) с измерением уровня концентрации действующего вещества в тромбоцитах как адекватных заместителей клеток вещества головного мозга.

К потенциальным недостаткам обратимых ингибиторов МАО-А относятся:

- *Побочное действие* — потеря аппетита, тошнота и других желудочно-кишечные расстройства; бессонница.
- *Относительно непродолжительное действие.*

- Возникающие время от времени *аллергические реакции.*
- *Фармакодинамический профиль, существенно отличающийся* от такового у ранних поколений ИМАО.

Эффективность при неотложной терапии

В свое время считалось, что эффективность трициклических антидепрессантов выше, чем у ИМАО, однако современные исследования показывают, что по этому показателю оба класса препаратов равны между собой [61]. Недостаточные результаты, полученные в ходе ранних исследований, были следствием использования субтерапевтических дозировок ИМАО при лечении терапевтически резистентных больных (например, психотические депрессии, которые обычно устойчивы к любому виду монотерапии).

Эффективность фенилзина и транилципромина к настоящему времени хорошо изучена во время проведения нескольких обширных двойных слепых исследований, в ходе которых

было продемонстрировано, что она эквивалентна эффективности стандартных гетероциклических антидепрессантов (табл. 7.11 и 7.12) [62]. Результаты других исследований показали, что больные с атипичной депрессией лучше реагируют на терапию ИМАО, а больные с типичной депрессивной симптоматикой — на трициклические антидепрессанты [63]. Одна группа исследователей высказала предположение, что больные с анергическими состояниями в рамках биполярного расстройства наиболее хорошо поддаются лечению транилипромином и другими ИМАО [64]. Накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что ИМАО достаточно эффективны при лечении больных, устойчивых к назначениям гетероциклических антидепрессантов.

Миртазапин и миансерин

Миансерин и его аналог миртазапин (т.е. 6-азо-миансерин) являются тетрациклическими соединениями и отличаются от других антидепрессантов предполагаемым механизмом антидепрессивного действия [129]. Миансерин был разработан раньше и в настоящее время доступен клиническому применению в ряде стран, но не в США.

Результаты трех исследований с применением двойного слепого метода показали, что эффективность миансерина была значительно выше, чем эффективность плацебо, а в 15 работах отмечается, что он несколько уступает по эффективности стандартным гетероциклическим антидепрессантам (табл. 7.4 и 7.6).

Миртазапин доступен клиническому применению в США, начиная с 1996 г. Предполага-

ется, что его антидепрессивное действие связано с блокадой нескольких типов серотониновых рецепторов (5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}) и α₂-адренергических рецепторов [130]. Прямое действие на пресинаптические α₂-адренергические рецепторы вызывает дополнительное высвобождение норадреналина, а повышение содержания серотонина связано с опосредованным влиянием препарата на адренергические чувствительные окончания нейронов ряда ядер переднего мозга. В дополнение к этому также происходит блокада гистаминовых и определенных серотониновых (5-HT¹, 5-HT_{2C} и 5-HT₃) рецепторов. Препарат практически не обладает свойством связываться с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, α₁-адренергическими рецепторами и, в отличие от трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, венлафаксина и нефазодона, не подавляет механизм обратного захвата норадреналина и серотонина.

Регистрация препарата в США проводилась на основе результатов шести двойных слепых исследований, которые подтвердили, что эффективность миртазапина существенно выше, чем у плацебо, и сопоставима с эффективностью amitriptyline [131,132]. При перекрестном двойном слепом исследовании при назначении миртазапина клиническое состояние значительно улучшилось у 63% больных, у которых в течение шести недель не наблюдалась терапевтическая реакция на трициклические антидепрессанты [133]. Закончившееся совсем недавно исследование показало, что терапия миртазапином была более эффективной при лечении стационарных больных с меланхолическим синдромом (Pinder, устное сообщение).

Таблица 7.12.

Обобщенные данные контролируемых, двойных слепых исследований ингибиторов МАО

Число исследований, в которых эффект был					
Препарат	лучшим, чем плацебо	равным плацебо	лучшим, чем имипрамин	равным имипрамину	меньшим, чем у имипрамина
Изокарбосазид	2 2 11	4 0 4	0 0 0	2 0 4	2 0 3
Паргилин фенилзин					
Транилципромин	2	1	0	3	0

Адаптировано по: Klein OF, Davis JM. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 207-208.

К потенциальным преимуществам миртазапина относятся:

- Минимальное *антихолинергическое* действие.
- *Седативное действие*, что позволяет с успехом применять препарат при лечении ажитированных больных пожилого возраста.
- *Безопасность* при передозировке.
- *Отсутствие квинидинподобного действия*.
- *Отсутствие гипотензивного действия*.

К потенциальным недостаткам препарата относятся:

- *Седативное действие в дневное время*.
- *Повышение аппетита*.
- *Повышение веса*.
- *Преходящая нейтропения* (обычно возникает и проходит в течение первых шести недель лечения).
- *Преходящее умеренное повышение функций печени*, в частности, повышение уровня трансаминаз (обычно возникает и проходит в течение первых 6 недель лечения).
- Редко возникающее побочное явление в виде *выраженной нейтропении* (у 3 из 2796 больных); причинная связь с миртазапином точно не установлена.

ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Психостимуляторы

Кокаин, амфетамин, декстроамфетамин, метилфенидат и пемолин относятся к классу психостимуляторов. Они могут вызывать различные реакции у психически больных и эйфорию в контрольной группе здоровых лиц. Действие этих стимуляторов проявляется также в предотвращении угнетения психомоторной активности при выраженных астенических состояниях. Существуют серьезные сомнения в том, что амфетамин и другие психостимуляторы могут применяться в качестве длительно действующих антидепрессантов, несмотря на то что они обладают эйфоризирующим эффектом. Так, кокаин вызывает эйфорию и тахикардию практически мгновенно при в/в введении и через

несколько минут при вдыхании через нос, но уменьшение выраженности этих клинических явлений происходит быстрее, чем снижение уровня концентрации кокаина в крови. Повторное введение этого вещества спустя 1 час не вызывает в той же степени эйфорию и тахикардию. Следовательно, можно предположить, что этим препаратам присуща выраженная тахифилаксия — снижение клинического эффекта при повторном назначении препарата.

Амфетамины

По материалам различных исследований, амфетамин по своей эффективности не отличался от плацебо при амбулаторном лечении депрессивных больных [65]; был менее эффективен, чем фенелзин, и не превосходил плацебо [66]; не отличался от плацебо при стационарном лечении депрессивных больных [67]. Существуют некоторые клинические свидетельства (не проверенные), что назначение амфетамина может вызывать незначительный и быстропреходящий положительный эффект, но только у больных с легкой степенью выраженности депрессии.

Метилфенидат

Авторы наблюдали несколько больных, у которых на фоне резистентности ко всем видам антидепрессивной терапии возникала быстрая и выраженная положительная реакция на назначение метилфенидата. В ходе одного исследования были получены положительные результаты при применении метилфенидата у амбулаторных больных с депрессивным состоянием умеренной степени выраженности, которые выпивали более трех чашек кофе в течение дня [68]. Однако повторное исследование на основании объективных врачебных оценок не обнаружило существенной разницы между результатами применения препарата и плацебо в аналогичной группе больных, хотя сами больные субъективно отмечали значительное улучшение состояния [69]. В результате другого исследования с применением двойного слепого метода пришли к выводу, что применение метилфенидата вызвало улучшение состояния в группе амбулаторных больных [70]. И наконец, три исследования в группе больных с сенильной патоло-

гией и явлениями инактивности показали, что улучшение состояния было более значительным при применении метилфенидата, чем при назначении плацебо [71]. Но в целом до настоящего времени не получено никаких свидетельств того, что препарат может быть эффективен при лечении больных с выраженными депрессивными состояниями.

Осложнения

Все психостимуляторы способны вызывать состояния напряжения, сердцебиение и психическую зависимость. Депрессивная симптоматика возобновляется после прекращения их приема, а высокие дозировки препаратов приводят к появлению выраженной психотической симптоматики. У больных, имеющих определенную психопатологическую почву, даже небольшие дозы амфетаминов могут провоцировать обострение психотической симптоматики.

Резюме

В пяти контролируемых исследованиях эффективность применения амфетамина при лечении депрессивных больных не отличалась от плацебо, а в одном была даже ниже.

Результаты применения метилфенидата выглядят более впечатляюще. Данные нескольких исследований свидетельствуют о существенном положительном эффекте. Фармакологически амфетамин и метилфенидат очень похожи, но последний вызывает высвобождение дофамина из основных внутриклеточных мест хранения, а амфетамин — лишь из ограниченного числа везикул, куда поступает только что синтезированный медиатор. Возможно, это фармакологи-

ческое отличие и определяет большую клиническую эффективность метилфенидата.

Литий

Этот препарат обладал преимуществом по сравнению с плацебо при активной терапии больных, страдающих биполярным расстройством и находящихся в депрессивной фазе (табл. 7.13). Обзор Mendels и др. (1979) и статистический анализ Souza и др. (1991) большого числа работ подобного плана убедительно показали, что антидепрессивный эффект лития проявляется у больных, страдающих биполярным расстройством [72,73].

Необходимо также подчеркнуть, что сочетанное назначение антидепрессантов и препаратов лития было наиболее эффективной схемой лечения больных депрессивным расстройством с недостаточной терапевтической реакцией на предыдущую терапию (см. разд. "Альтернативные схемы лечения" этой гл.).

Антипсихотические препараты

Известно несколько ранних исследований по оценке возможного антидепрессивного действия нейролептиков (хлорпромазина, тиоридазина, хлорпротиксена). Однако трактовка результатов этих исследований осложняется тем, что в изучаемые выборки были включены больные с психотическими депрессивными состояниями, больные шизофренией с анергическими состояниями и больные с компенсаторными невротическими расстройствами (табл. 7.14) [74]. В целом, антипсихотические препараты скорее показаны больным с явлениями трево-

Таблица 7.13.

Сравнительная эффективность лития и плацебо: активная терапия

Расстройство больных	Число исследований n	Положительная реакция, %		Различие, %	Среднее квадратическое Значение p отклонение
		на литий	на плацебо		
Униполярная депрессия	4 (без контрольной группы)	79 27	39 57	27 38 35	12 19 41
Униполярная депрессия	1 (с контрольной группой)				
Биполярная депрессия	2 (с контрольной группой)	38	76		
					0,5 0,9
					5,5
					Нет значимости
					Нет значимости 0,02

ги и агрессивности, а не заторможенным депрессивным больным, у которых эффективность имипрамина была существенно выше [75]. Пока нет четкого представления, каким образом использовать эти данные в практике терапии депрессивных состояний.

Бензодиазепины

Бензодиазепины (БЗД) использовались при лечении депрессивных состояний в связи с тем, что их седативное действие уменьшает проявления таких сопутствующих симптомов, как бессонница, беспокойство, тревога. Депрессивное расстройство также может сопровождать панические расстройства и состояние агорафобии [76-78]. Клинический опыт свидетельствует о том, что применение антидепрессантов более эффективно, чем БЗД, в тех случаях, когда депрессивная симптоматика предшествует развитию панического расстройства [79]. И наоборот, имеются данные, что при возникновении депрессивной симптоматики на фоне уже существующего панического расстройства, назначение БЗД или трициклических антидепрессантов положительно влияет как на депрес-

сивную симптоматику, так и на явления тревоги [77, 80]. Тем не менее депрессивное состояние является одним из осложнений, возникающих при терапии бензодиазепинами.

По сравнению с гетероциклическими антидепрессантами бензодиазепины обладают более быстрым началом клинического действия, меньшим количеством субъективно неприятных побочных свойств и существенно меньшей токсичностью. Однако, несмотря на эти преимущества, БЗД (за исключением разве что альпразолама, о котором речь пойдет позже) в целом не обладают истинным антидепрессивным действием. Обобщенные результаты нескольких контролируемых исследований (общее число больных — 1275) показали, что положительная клиническая реакция при терапии БЗД возникала у 51% больных, а при лечении стандартными антидепрессантами — у 73% больных. Различие было статистически значимым ($X^2_{10} = 16$), согласно методике Mantel-Haenszel, в пользу антидепрессантов (табл. 7.15).

Schatzberg и Cole в своем обзоре 20 контролируемых исследований применения БЗД при лечении смешанных депрессивных состояний также отмечают, что, несмотря на значи-

Таблица 7.14.
Обобщенные результаты контролируемых испытаний эффективности нейролептиков при терапии депрессивных состояний

Число исследований, в которых эффект был					
Препарат	выше, чем плацебо	равным плацебо	выше, чем имипрамин	равным имипрамину	ниже, чем имипрамин
Хлорпромазин	3	0	0	3	0
Хлорпротиксен	0	0	0	1	0
Тиоридазин	0	0	0	1	0

Адаптировано по: Klein OF, Davis JM. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 208.

Таблица 7.15.
Сравнительная эффективность бензодиазепинов и стандартных антидепрессантов: активная терапия

Число исследований	Число больных	Положительная реакция, %		Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение p
		на БЗД	на стандартные АД			
19	1275	51	72	21	65,3	6×10^{-18}

тельное уменьшение выраженности тревоги и бессонницы, основные признаки депрессии (например, двигательная заторможенность и суточные колебания настроения), по существу, оставались неизменными [81]. При этом при лечении типичных тяжелых депрессивных состояний без сопутствующих признаков тревоги терапевтический эффект практически отсутствовал.

Cassano и др. сделали обзор ряда исследований, в которых сравнивалась эффективность БЗД и трициклических антидепрессантов при лечении "невротической" и "эндогенной" депрессии и состояний тревоги [82]. Они также пришли к выводу, что БЗД были эффективны при купировании бессонницы, беспокойства и тревоги, а также положительно влияли на настроение больного и качество его социальной адаптации, но практически не влияли на основные депрессивные симптомы. У больных с "эндогенной" депрессией, которым проводилась терапия БЗД, в дальнейшем наблюдалась резидуальная симптоматика. Klerman предостерегает от широкого использования бензодиазепинов, несмотря на то что они могут быть полезны в сочетанной терапии с антидепрессантами, поскольку они могут усиливать депрессивную симптоматику, увеличивать риск суицидального поведения и увеличивать длительность депрессивного эпизода [83-87]. Fawcett и др., напротив, считают, что применение БЗД в терапии депрессивных больных с явлениями тревоги может снизить у них риск суицидального поведения [88]. По-видимому, частое применение БЗД при лечении больных с тревожно-депрессивной симптоматикой и позволяет связывать суицид и БЗД, однако скорее мы имеем дело со статистической ассоциацией, а не с причинной связью.

Применение бензодиазепинов, особенно с коротким периодом полувыведения (альпразолам и лоразепам), в сочетанной терапии с трициклическими антидепрессантами для купирования бессонницы ведет к тому, что у больного на следующий день после снижения уровня концентрации препарата в крови возникают компенсаторные симптомы (дисфория, беспокойство, усиление бессонницы). В связи с этим возникает необходимость принимать на следу-

ющую ночь большую дозу препарата, что в дальнейшем ведет к формированию физической и психологической зависимости, пролонгированию депрессивного состояния и социальной дезадаптации.

Альпразолам

Во время ранних клинических испытаний альпразолама было высказано предположение, что он может обладать антидепрессивным действием. После этого в ряде исследований альпразолам сравнивался со стандартными гетероциклическими антидепрессантами (имипрамином, амитриптилином, доксепином, дезипрамином) [89-102]. Для исследований тщательно отбирались больные с депрессивным расстройством. Лечение в основном проводилось амбулаторно. Результаты большинства этих исследований (продолжительностью до шести недель) показали, что эффективность альпразолама была сопоставима с эффективностью антидепрессантов и превосходила эффективность плацебо. В одном из исследований было показано, что эффективность альпразолама не зависела от наличия в клиническом состоянии больного признаков тревоги, от вида депрессии или степени выраженности двигательного торможения [93].

В большинстве этих работ отмечается, что серьезные сомнения вызывало то, что среднесуточная дозировка трициклических антидепрессантов была ниже 150 мг, а сравнивалась она с относительно высокими дозировками альпразолама (2,5-4 мг/сут, а иногда и более высокими). В одной из работ, где использовались терапевтические эффективные дозировки трициклических антидепрессантов (дезипрамин $229 \pm 60,5$ мг/сут), также не было обнаружено значительных различий в антидепрессивной эффективности препаратов [99].

В трех других исследованиях при среднесуточных дозировках трициклических антидепрессантов от 190 до 243 мг эффективность амитриптилина и имипрамина была существенно выше, чем альпразолама [92,94,100]. Несмотря на то что у больных, принимавших альпразолам, в начале лечения отмечалось ослабление симптоматики, к концу исследования (от 24 дней

до шести недель) более выраженное улучшение наблюдалось у больных, принимавших трициклические антидепрессанты. В ходе другого исследования не обнаружилось статистическое различие между больными, принимавшими альпразолам, и больными, которым назначалось плацебо [103].

В связи с большим разбросом результатов в этих исследованиях остается нерешенным вопрос, является ли альпразолам целесообразной альтернативой по отношению к общепризнанным терапевтическим средствам при лечении депрессивных состояний. Именно отсутствие убедительных доказательств не позволило официально зарегистрировать альпразолам в FDA как средство для лечения депрессии.

Зачастую депрессивный эпизод длится несколько месяцев. Но в большинстве исследований эффективность альпразолама оценивалась на протяжении периода до шести недель и поэтому ничего нельзя сказать о его эффективности в долгосрочном плане. **Раннее появление признаков улучшения клинического состояния больного не обязательно свидетельствует о последующей длительной положительной реакции на терапию альпразоламом, однако отсутствие раннего ответа означает, что лечение альпразоламом не будет эффективно и в дальнейшем, поэтому его назначение следует прекратить.**

Некоторые исследователи полагают, что приписываемый альпразоламу антидепрессивный эффект на самом деле является проявлением его анксиолитического действия [90, 104]. Potter и др. подчеркивают сложность дифференциальной диагностики между депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством и указывают, что неуточненный диагноз не является основанием для назначения альпразолама [105]. Кроме того, все полученные свидетельства об антидепрессивном действии альпразолама связаны с применением относительно высоких дозировок препарата, но до сих пор не было получено подтверждений антидепрессивного эффекта при применении малых доз препарата.

Авторы обнаружили, что высокие дозы альпразолама вызывают изменение активности

р-адренергических рецепторов у лабораторных крыс, что может объяснить возможный антидепрессивный эффект препарата [106]. Для окончательного суждения о наличии антидепрессивных свойств у альпразолама требуется проведение исследований в популяции больных с типичными депрессивными расстройствами и с использованием специально разработанных шкал для оценки исключительно депрессивной симптоматики.

Адиназолам

Этот триазолобензодиазепин применяется в клинической практике в Европе и испытывался в США. Несмотря на то что по результатам нескольких исследований его терапевтическая эффективность была сопоставима со стандартными гетероциклическими антидепрессантами (имипрамином, амитриптилином), FDA не сочло возможным зарегистрировать его как средство для лечения депрессивных расстройств [107].

Осложнения

БЗД могут обострять депрессивную симптоматику и повышать риск суицидального поведения. Данные клинических наблюдений и испытаний свидетельствуют о том, что при лечении бензодиазепинами больных с состояниями тревоги и паническими расстройствами в последующем у них могут возникать признаки депрессии [108-119]. В некоторых случаях эти депрессивные признаки соответствовали диагностическим критериям депрессивного расстройства [118,119]. Возникновение депрессивной симптоматики ассоциировалось с применением различных БЗД (альпразолам, бромазепам, клоназепам, диазепам, лоразепам), но при этом нельзя утверждать, что какой-либо из данных препаратов вызывал эти симптомы чаще, чем другие препараты.

Риск возникновения депрессивной симптоматики повышен у больных с признаками тревоги в преморбиде, а также при использовании в лечении высоких дозировок БЗД [112,115,116, 118,119]. При снижении дозировки БЗД интенсивность депрессивной симптоматики умень-

шается, хотя в некоторых случаях требуется полное прекращение назначений БЗД или дополнительное назначение антидепрессантов [115,118,119].

Альпразолам не имеет значительного антихолинергического действия и не влияет на сердечно-сосудистую систему, но почти во всех исследованиях отмечался вызываемый препаратом побочный седативный эффект, который был сопоставим с таковым у трициклических антидепрессантов. В одном из исследований указывалось на выраженную сонливость, вызываемую приемом альпразолама, которая даже привела к автодорожным инцидентам [96].

Риск формирования зависимости при приеме БЗД пропорционален продолжительности их использования и величине дозирования. Риск возникновения лекарственной зависимости и выраженность синдрома отмены зависит от фармакодинамических и фармакокинетических особенностей различных представителей класса БЗД. Фармакодинамически риск связан с относительной выраженностью способности препарата к связыванию с соответствующими рецепторами, что вызывает усиление нейротрансмиттерного действия ГАМК. Фармакокинетически риск обратно пропорционален периоду полувыведения препарата. Быстрый клиренс препарата препятствует реадaptации больного. Таким образом, наибольший риск возникает при применении триазолобензодиазепинов (альпразолам) лекарственной зависимости, а наименьший — представителей более ранних поколений бензодиазепинов, менее потенцированных и обладающих более длительным периодом полувыведения (например, диазепам).

Явления синдрома отмены при использовании БЗД могут быть очень тяжелыми. Так, Gold-berg и коллеги сообщали о возникновении судорожных приступов у больных, которые вопреки рекомендациям о постепенной отмене альпразолама прекращали его прием одномоментно [98]. **Необходимо иметь в виду, что среди всех психотропных препаратов вероятность возникновения судорожных явлений в рамках синдрома отмены у три-азолобензодиазепинов наиболее высока.**

Новейшие соединения

Азапироны

Буспирон единственный представитель этого класса, применяемый в США. Еще несколько соединений этого класса находятся на этапе клинических испытаний (гепирон, ипсапирон и тандоспирон). В некоторых странах тандоспирон используется как анксиолитик. Все эти препараты являются частичными агонистами 5-HT₁ рецепторов. У них также относительно короткий период полувыведения (3-6 ч), и при метаболизме они разлагаются на нейтральные вещества. Большинство из них при клинических испытаниях не проявили антидепрессивных свойств, что, вероятно, связано с их коротким периодом полувыведения, не позволяющим достичь достаточно стабильного уровня концентрации препаратов в крови. Эти результаты ставят под вопрос существование антидепрессивного эффекта при частичном агонистическом действии на 5-HT_{1A} рецепторы.

5-аденозил-1-метионин

5-аденозил-1-метионин (СAМ) — это естественно существующее в организме вещество, которое является основным поставщиком метиловых соединений в ЦНС [120]. Оно участвует в обмене различных биогенных аминов, имеющих отношение к патогенезу депрессии. Результаты нескольких испытаний показали, что оно может быть достаточно эффективным антидепрессивным средством с минимальным набором побочных свойств.

Мы провели статистическое обобщение результатов трех исследований, сравнивающих эффективность СAМ и плацебо, с помощью метода Mantel-Haenszel. Эффективность СAМ была существенно выше, чем у плацебо (среднее квадратическое отклонение равно $26,0, p < 3 \times 10^{-7}$) [121]. Затем с помощью того же статистического метода мы сопоставили результаты эффективности применения СAМ и стандартных гетероциклических антидепрессантов (среднее квадратическое отклонение равно 6,76; $p < 0,01$). В целом 109 больных из 142, получавших назначения СAМ, были отнесены к категории больных с положительными результатами лечения, в сравнении с 80 из 124 больных, принимавших

стандартные антидепрессанты (различие составило 12%).

Обзор литературных данных также подтвердил результаты наших предварительных исследований. Побочное действие этого препарата было незначительным по сравнению с побочным действием гетероциклических антидепрессантов. Однако, в связи с незначительностью выборок больных в большинстве исследований, можно было говорить только о тенденции в пользу эффективности САМ по сравнению с гетероциклическими антидепрессантами. К сожалению, сложности в разработке устойчивой формы препарата для перорального применения препятствуют дальнейшим планам по его внедрению в клинику.

ВЫБОР АНТИДЕПРЕССАНТА

При выборе антидепрессанта необходимо учитывать следующие факторы:

- Предпочтительность *монотерапии* во всех случаях, когда это возможно.
- *Безопасность и переносимость* препарата (следует иметь в виду, что это разные понятия: препарат может быть безопасен в применении, но плохо переносится больным, и, наоборот, препарат может хорошо переноситься больным, но обладать очень низким порогом токсичности дозировки).
- Принадлежность конкретного препарата к *определенному классу лекарственных веществ и спектр его действия*.
- *Вероятность фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия* в целях максимально возможного снижения отрицательного лекарственного взаимодействия с другими средствами и различными патологическими процессами.
- *Удобство в применении* (с точки зрения легкости достижения оптимальной дозировки и соблюдения больным терапевтического режима).
- *Уверенность в целесообразности его применения*, которая в свою очередь основана на следующих факторах:
 - Продолжительность (месяцы, годы) предыдущего приема этого препарата.

- Сведения о числе и качестве проведенных контролируемых испытаний данного препарата, включая информацию о его эффективности при лечении тяжелого или умеренного депрессивного эпизода.
- Общее число больных, принимавших этот препарат, а также их возрастные характеристики, соматический статус и применение сопутствующих назначений.
- *Стоимость препарата и экономическая эффективность* его применения.
- Наличие сопутствующей *психотической симптоматики*, предполагающей дополнительное назначение антипсихотических препаратов или электросудорожной терапии.

При первичном выборе препарата полезно учитывать определенные клинические показатели:

- Если больной или его родственники уже имеют *положительный опыт приема* какого-либо антидепрессанта, то именно этот препарат следует рассматривать как средство первого выбора.
- Назначение препаратов с выраженным седативным действием (амитриптилин, доксепин или тразодон) в случае преобладания в клиническом состоянии больного *бессонницы и ажитации* может быть предпочтительным в начале процесса лечения, однако в дальнейшем, после нормализации сна, эти препараты могут вызывать нежелательную чрезмерную седацию больных.
- Некоторые специалисты советуют при лечении *заторможенных больных* использовать препараты, обладающие незначительным седативным действием (протриптилин, дезипрамин, бупропион, флуоксетин, сертралин), но другие считают подобные рекомендации не столь очевидными.
- У больных с *сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или предрасположенными к возникновению антихолинергических побочных явлений* (больные пожилого возраста или страдающие диабетом) целесообразнее применять препараты, не оказывающие значительного действия подобного плана (дезипрамин, тразодон, бупропион, SSRI, венлафаксин, нефазодон).

- Депрессивным больным с *расстройствами приема пищи* (анорексия или булимия) или с указаниями в анамнезе на *судорожные приступы* не следует назначать бупропион или мапротилин в связи с повышенным риском возникновения судорожных явлений
- Больным с *высоким риском суицидального поведения* следует назначать препараты с минимальным риском летального исхода при их передозировке или при взаимодействии с чрезмерными дозировками других препаратов (например, сертралин, венлафаксин).

Классы антидепрессивных препаратов

С учетом вышесказанного врач должен вырабатывать определенную логику и схему в своих подходах к назначению антидепрессивной терапии. В настоящее время по признаку механизма действия выделяются несколько классов антидепрессантов (табл. 7.16).

Различные механизмы антидепрессивного действия и соответственно их разные клинические проявления, а также различия в показателях безопасности и переносимости препаратов являются несомненным преимуществом при выборе лечения. Подобная информация позволяет подобрать наиболее оптимальный терапевтический режим конкретному больному.

При клиническом подборе индивидуальной дозировки гетероциклических антидепрессантов можно рассчитывать на формирование положительной терапевтической реакции у 60-70% депрессивных больных, а картины полной ремиссии — у 20-40% больных. Если же подбор дозировки осуществляется с помощью лекарственного мониторинга, то этот процент может быть еще выше [122].

Применение избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина вызывает у больных такой же процент положительных терапевтических реакций и качественной ремиссии, что и гетероциклические антидепрессанты. При

Таблица 7.16.

Классификация антидепрессантов по химической структуре и механизму действия

Антидепрессант	Химический класс	Механизм действия
ТЦА, третичные амины	Гетероциклические	Подавление обратного захвата серотонина и норадреналина, действие на другие различные рецепторы и на внутрисердечную проводимость
ТЦА, вторичные амины Миансерин Миртазапин	Гетероциклические	Подавление обратного захвата норадреналина α_2 -норадренергические пресинаптические рецепторы α_2 -норадренергические пресинаптические и 5-HT ₂ рецепторы
Флуоксетин (SSRI) Сертралин (SSRI)	Фенилпропиламин Нафталенамин	Подавление обратного захвата 5-HT > норадреналина Подавление обратного захвата 5-HT >> норадреналина
Пароксетин (SSRI)	Фенилпиперидин	Подавление обратного захвата 5-HT >> норадреналина
Венлафаксин	Фенилэтиламин	Подавление обратного захвата серотонина и норадреналина
Нефазодон, тразодон	Фенилпиперазин	Блокада 5-HT ₂ рецепторов и в меньшей степени подавление обратного захвата серотонина
Бупропион (триазолопиридин)	Аминокетон	Подавление обратного захвата дофамина и норадреналина
Фенелзин (ИМАО) Транилципромин (ИМАО)	Гидразиновое производное Негидразиновое производное	Неизбирательный, необратимый ИМАО Неизбирательный, необратимый ИМАО

Адаптировано по: Preskorn S. Antidepressant drug selection: J Clin Psychiatry 1994; 55 (Suppl 9A) 6-22.

этом большая часть кривой зависимости дозировки и клинической реакции больного является плоской. Это означает, что применение более высоких начальных дозировок не ведет к более быстрому и интенсивному улучшению состояния больного.

Больные, устойчивые к терапии SSRI, хорошо реагируют на назначения гетероциклических антидепрессантов и наоборот. Таким образом, эти два обширных класса препаратов могут последовательно использоваться для адекватной терапии большинства больных с депрессивными расстройствами.

К сожалению, в этом плане исследования с использованием в качестве контрольной группы больных, которые на протяжении всего периода лечения оставались бы на первоначальных назначениях, не проводились. Побочные действия препаратов этих двух классов также существенно различаются, поэтому больные, испытывающие осложнения при лечении одними препаратами, хорошо переносят лечение препаратами другого класса.

Препараты, влияющие одновременно на обратный захват серотонина и норадреналина (венлафаксин), теоретически обладают более широким спектром действия, чем SSRI, и отличаются большей безопасностью и переносимостью, чем трициклические антидепрессанты. Preskorn SH предложил международный исследовательский проект по оценке данного предположения. Другие классы антидепрессантов в целом используются в терапии значительно меньшего числа больных отчасти потому, что процент положительных реакций больных на лечение первыми двумя основными классами антидепрессантов несколько выше. Исключение составляют больные с атипичными депрессивными состояниями, которые в большей степени поддаются первичному лечению ИМАО.

Гетероциклические антидепрессанты

Начальная дозировка стандартного гетероциклического антидепрессанта такого, как имипрамин, составляет 25 мг три раза в день с последующим возможным повышением при хорошей переносимости на 25 мг каждые 2-3 дня. К кон-

цу первой недели лечения дозировка для взрослого может составить 150 мг/сут. *Более низкие дозировки или более постепенный характер их наращивания следует применять больным пожилого возраста, соматически ослабленным, больным с повышенной чувствительностью к побочному действию препаратов и больным с сопутствующим паническим расстройством* (см. обсуждение в гл. 6).

Подбор оптимальной дозировки этого класса препаратов предполагает хотя бы однократное проведение лекарственного мониторинга в целях определения индивидуальных особенностей в скорости выведения этих лекарственных веществ. Данные различия связаны с генетически заложенным уровнем активности ферментов P450 (CYP), в частности CYP 2D6, который в основном ответствен за обмен этих препаратов, что является важным этапом в процессе полного выведения лекарственного средства из организма. В связи с этими различиями окончательные значения оптимальных индивидуализированных дозировок могут колебаться от 50 до 300 мг/сут или более. Уровень концентрации препарат в крови обычно проверяют спустя неделю стандартного лечения (50 мг/сут). Затем дозировку приводят в соответствие с тем уровнем концентрации, который находился бы в пределах диапазона оптимального клинического реагирования, в смысле безопасности, переносимости и терапевтической эффективности (см. разд. "Лекарственный мониторинг" данной гл.).

Обычно повторный лекарственный мониторинг проводят в случае необходимости (при подозрении на несоблюдение больным терапевтического режима; при дополнительном назначении препаратов, которые могут подавлять ферменты P450 (CYP), ответственные за метаболизм основных препаратов; при развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушении функций почек или печени). Врач может прибегнуть к повторному лекарственному мониторингу также в том случае, если больному необходимо увеличить дозировку выше рекомендуемых пределов. После достижения необходимой дозировки большинство препаратов могут назначаться один раз в день за час до сна. Ис-

ключение составляют больные пожилого возраста и больные с кардиологическими заболеваниями, которым не рекомендуются дозы свыше 150-200 мг за один прием и желателен режим приема дробными дозами в течение дня.

Иной подход к началу лечения связан с применением представителей других классов антидепрессантов. Для многих врачей SSRI и, возможно, венлафаксин стали средствами первого выбора благодаря их большей, чем у ТЦА, безопасности и лучшей переносимости. Другим преимуществом новых антидепрессантов (за исключением фенилпиперазинов — нефазодона и тразодона) является возможность начинать лечение сразу с терапевтически эффективной для большинства больных дозировки, а не с субтерапевтической дозы с последующим постепенным ее повышением как при назначении ТЦА.

Селективные ингибиторы реаптейка серотонина

Все представители этого класса, зарегистрированные в США как средства для лечения депрессивного расстройства (флуоксетин, пароксетин и сертралин), могут назначаться с самого начала лечения в обычной терапевтически эффективной дозировке (табл. 7.17). То же самое пока нельзя утверждать по поводу циталопрама и флувоксамина. По данным контролируемых двойных слепых исследований с использованием фиксированных дозировок препаратов, кривая зависимости дозировки и антидепрессивного эффекта для флуоксетина, пароксетина и сертралина имеет плоский характер. Это означает, что величина антидепрессивного эффекта не

повышается с увеличением дозировки препарата, а, с другой стороны, при более высоких стартовых дозировках повышается частота прерывания лечения в связи с побочными явлениями. Более того, величина антидепрессивного эффекта флуоксетина и пароксетина при испытаниях с использованием фиксированных дозировок была ниже на высоких дозировках, чем при назначении обычных дозировок. Это связано с тем, что часть больных прерывают лечение еще до того, как у них появляются признаки терапевтической реакции.

Тем не менее в отличие от трициклических антидепрессантов метаболизм SSRI зависит от индивидуальных особенностей больного. Следовательно, больные с более быстрым или более медленным процессом выведения лекарственного вещества будут нуждаться в назначении соответственно более высокой или более низкой дозировки препарата, чем обычные терапевтически эффективные дозировки. Далее мы еще будем обсуждать этот вопрос.

Определенные сложности могут возникать в тех случаях, когда больной нуждается в повышении дозировки флуоксетина сверх обычно принятой 20 мг/сут. Эта проблема связана с длительным периодом полувыведения активного метаболита флуоксетина—норфлуоксетина (7-15 дней). Возникающий на высоких дозировках препарата процесс самоподавления метаболизма делает этот период полувыведения еще более продолжительным. Таким образом, период достижения равновесной концентрации норфлуоксетина может составить 1-2 месяца, что и затрудняет определение оптимальной терапевтически эффективной дозировки препарата у конкретного больного.

Фактически серотонинергические антидепрессанты можно давать всем больным один раз в день. Этот прием обычно назначают в утренние часы, до еды или вместе с едой. При этом прием вместе с едой позволяет снизить вероятность возникновения тошноты, которая обычно может появляться в начале лечения. С учетом длительности периода полувыведения норфлуоксетина флуоксетин может назначаться даже один раз в неделю, и при этом все равно будет достигаться состояние устойчивой

Таблица 7.17.
SSRI: дозировки

Препарат	Обычные начальные дозировки, мг	Обычные суточные дозировки, мг
Кломипрамин	25	100-250
Флуоксетин	10-20	20-60
Флувоксамин	50	150-300
Пароксетин	20	20-40
Сертралин	50	50-150

концентрации препарата в крови. Таким образом, данный препарат может использоваться как своеобразная "депо"-форма для перорального приема, что позволяет контролировать прием назначений один раз в неделю у больных, склонных к нарушению терапевтического режима и не находящихся на стационарном лечении. Это напоминает использование депо нейролептиков у психотических больных, склонных к нарушению режима приема лекарств.

Венлафаксин

Венлафаксин по своей схеме назначения оптимальной дозировки отличается от ТЦА и SSRI.

Так же, как и у других SSRI (и в противоположность ТЦА), начальная дозировка (75 мг/сут) является терапевтически эффективной. Но в отличие от тех же селективных серотонинергических антидепрессантов дальнейшее повышение дозировки венлафаксина вызывает нарастание величины антидепрессивного эффекта. Это наблюдение оправдывает тактику наращивания дозировки препарата в случае отсутствия клинической реакции на его начальную дозу (см. табл. 7.9).

Венлафаксин, в отличие от ТЦА и SSRI, в нынешней форме выпуска требует двукратного назначения в течение дня, поэтому прием препарата относительно неудобен. В настоящее время проводятся исследования по разработке ретардированной формы, которая позволяла бы принимать препарат один раз в день.

Нефазодон

Нефазодон, в отличие от венлафаксина и SSRI, назначается взрослым в начальной дозировке 200 мг/сут и для достижения эффективной дозировки требует как минимум одноразового увеличения до 300 мг/сут. Так же, как и венлафаксин, нефазодон в нынешней форме выпуска требует двукратного назначения в течение дня и может вызвать большую терапевтическую реакцию при дальнейшем наращивании доз у тех больных, состояние которых было устойчивым по отношению к начальным дозировкам препарата. Таким образом, подобно вен-

лафаксину нефазодон, похоже, обладает двойным механизмом действия, хотя особенности этого механизма у обоих препаратов различны. При низких дозировках наиболее активное действие нефазодона проявляется в блокаде 5-HT_{2A} рецепторов, тогда как при более высокой концентрации препарата в крови более активно происходит подавление механизма обратного захвата серотонина [28,29,123-125].

Этот препарат имеет, возможно, наиболее сложную среди всех антидепрессантов схему назначения, хотя разрабатываемая в настоящее время ретардированная форма выпуска, вероятно, упростит эту ситуацию.

Бупропион

Терапевтический диапазон бупропиона равен 225-450 мг/сут. Последнее значение является максимально рекомендованной суточной дозировкой, потому что выше этого уровня риск появления судорожных приступов нарастает по экспоненциальной кривой. Начинать лечение рекомендуется с 50 мг препарата дважды в день с постепенным еженедельным повышением дозировки. Для снижения риска появления судорожных приступов целесообразно использовать наименьшую терапевтическую эффективность суточной дозировки, которая не должна превышать 450 мг/сут, однократная доза не должна быть больше 150 мг, а время между приемами должно быть не меньше 4 ч.

Ингибиторы моноаминоксидазы

ИМАО являются средствами выбора при лечении атипичных депрессивных расстройств. Как уже отмечалось в гл. 6, для больных этой группы характерны следующие особенности:

- *Суточные колебания настроения* (ухудшения по утрам или вечером).
- *Лабильность настроения и изменение эмоционального реагирования в рамках одного депрессивного эпизода*, колеблющиеся от раздражительности и умеренной дисфории до выраженной депрессии.
- *Сонливость, повышенный аппетит.*



- *Соматизация.*
- *Повышенное отрицательное реагирование,*
- *Тревога,* в том числе эпизоды панического расстройства.

Начальные дозировки различных ИМАО препаратов составляют:

- *Фенелзин* — по 15 мг два раза в день; диапазон суточной дозировки составляет 45-90 мг.
- *Транилципромин* — по 10 мг два раза в день; диапазон суточной дозировки составляет 20-40 мг.
- *Изокарбоксазид* — по 10 мг два раза в день; диапазон суточной дозировки составляет 20-60 мг.
- *Моклобемид* — суточная дозировка 100-200 мг, разделенная на два приема (максимальная дозировка для амбулаторных больных составляет 450 мг).

Препараты ИМАО, в особенности неизбежные и необратимые, являются средствами последнего выбора при лечении больных с депрессивным расстройством, состояние которых было устойчивым по отношению ко всем другим антидепрессантам и которым не была показана электросудорожная терапия.

Эти препараты могут также использоваться при лечении больных пожилого возраста, хотя при этом следует применять более низкие дозировки (см. разд. "Лечение больных пожилого возраста" гл. 14). Обычно начальная дозировка препаратов для больных гериатрического профиля составляет половину дозировки для больного зрелого возраста. Так, обычная начальная дозировка фенелзина для соматически благополучного больного относительно молодого возраста равняется 15 мг, назначаемых 2-3 раза в день, а больному пожилого возраста препарат назначается в дозе 15 мг один раз в день. Изменение дозировки должно проводиться более осторожно и не так часто, как у больных молодого возраста. У больных этой возрастной категории дозировки ИМАО не должны превосходить 60 мг/сут. Новое поколение обратимых ИМАО препаратов обладает преимуществами в плане раннего развития положительной реакции и большей безопасности.

Дистимия

ИМАО могут улучшать эмоциональное состояние и купировать вегетативные расстройства. Однако судить об относительных достоинствах ИМАО или гетероциклических антидепрессантов в лечении дистимических состояний очень трудно. В целом эффективность фармакологического воздействия на состояние больных с дистимическими расстройствами ниже, чем при лечении больных с типичным депрессивным состоянием.

Циклотимия является периодическим расстройством, характеризующимся чередованием эпизодов дистимии и гипомании. Как и в случае с биполярным расстройством, препаратом выбора может являться литий. Тем не менее при обострении депрессивных эпизодов требуется дополнительное назначение ИМАО или гетероциклических препаратов. На сегодняшний день мы не обладаем систематическими данными о преимуществах ИМАО при лечении циклотимических состояний.

S

Противопоказания для использования ингибиторов моноаминоксидазы

Некоторые соматические заболевания являются противопоказаниями для применения ИМАО, например:

- *Выраженная почечная патология.*
- *Феохромоцитома.*
- *Выраженная артериальная гипертензия.*

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препаратов при заболеваниях:

- *Печени.*
- *Сердечно-сосудистой системы.*
- *Органов дыхания* (например, астма, хронический бронхит).
- *Органов зрения* (например, глаукома).

Назначение другого препарата этой же группы может оказаться целесообразным в случае отсутствия терапевтической реакции на ИМАО или ее ослаблении в процессе лечения. При переключении с гидразиновых ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид) на негидразиновые ИМАО (Транилципромин) необходимо делать двух-

недельный перерыв. Это связано с тем, что **транилципромин, негидразиновый ИМАО, может вызывать подавление обратного захвата норадреналина и различные симпатомиметические эффекты, подобно действию декстроамфетамина, что может привести к токсическому эффекту при назначении препарата раньше, чем через 2 недели после ингибирования моноаминоксидазы предыдущим препаратом этой группы [126].**

Назначение препаратов ИМАО должно быть прекращено за две недели до перевода больного на лечение гетероциклическими антидепрессантами. Назначение симпатомиметических препаратов в течение этого двухнедельного периода может привести к токсическому эффекту, поскольку именно этот срок требуется для восстановления моноаминоксидазы после ее необратимого ингибирования. Особая осторожность должна соблюдаться при изменении назначений больного с препаратов — ингибиторов обратного захвата серотонина на ИМАО или наоборот. К наиболее потенцированным ингибиторам обратного захвата серотонина относятся все SSRI, венлафаксин и кломипрамин. В инструкции по применению нефазодона также содержится подобное предупреждение.

Использование ИМАО и ингибиторов обратного захвата серотонина без соответствующего временного промежутка ведет к угрозе развития серотонинового синдрома (см. разд. "Побочные эффекты" этой главы). Всегда необходимо соблюдать двухнедельный перерыв между прекращением назначения ИМАО и назначением ингибиторов захвата серотонина. Это время требуется не для выведения препарата из организма, а для восстановления фермента моноаминоксидазы. Напротив, интервал, требуемый для переключения назначений с ингибиторов обратного захвата серотонина на ИМАО, связан с полным выведением первых препаратов из организма и поэтому зависит от периода полувыведения конкретного препарата. Двухнедельный период вполне достаточен для большинства из этих препаратов, за исключением флуоксетина. В связи с продолжитель-

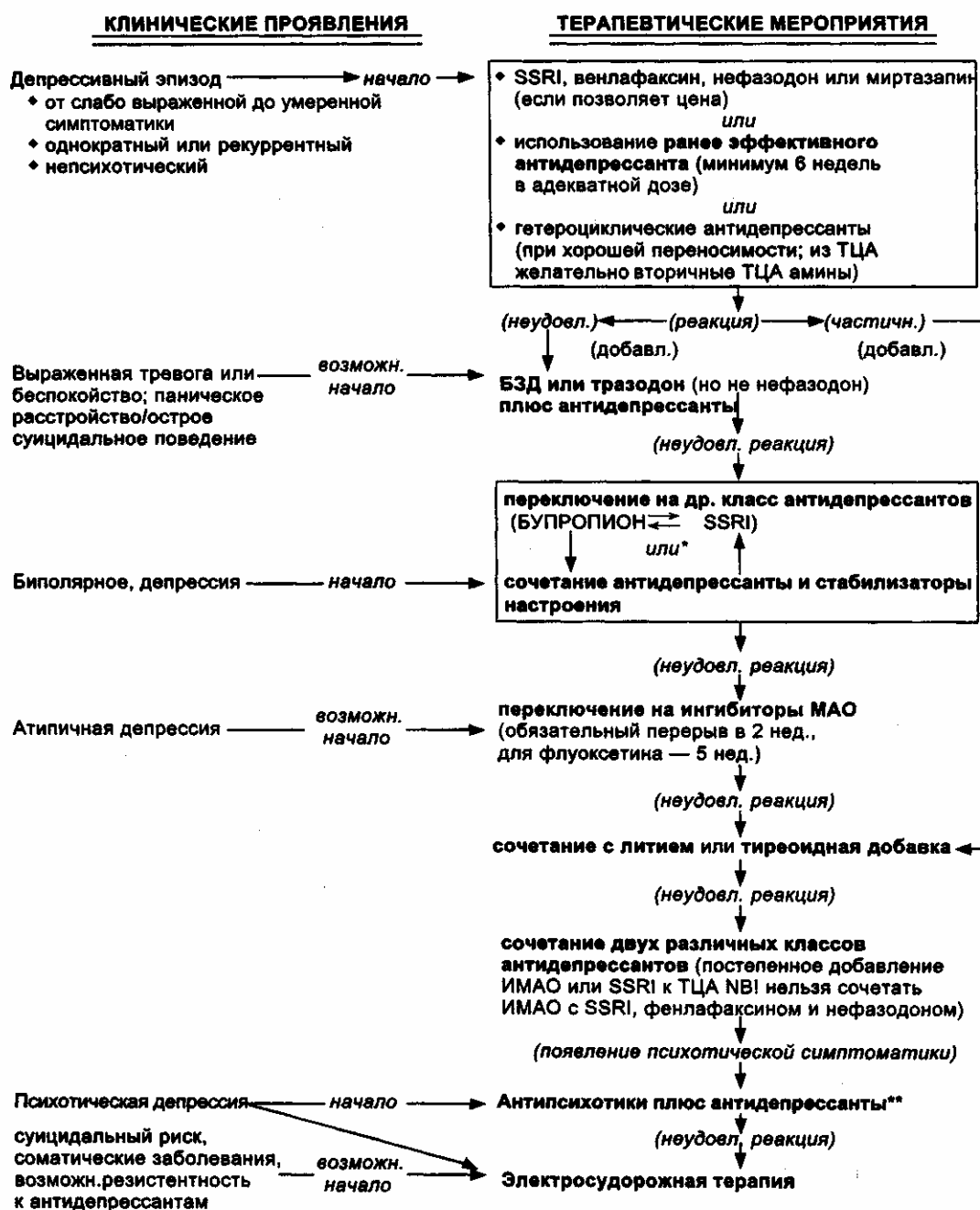
ным периодом полувыведения норфлуоксетина требуется период минимум в 5 недель между прекращением назначений флуоксетина (20 мг/сут) и началом терапии препаратами ИМАО. С более высокими суточными дозировками этот интервал должен быть более продолжительным. Серотониновый синдром наблюдался у больной, получавшей флуоксетин в дозировке 80 мг/сут, после 6-недельного перерыва [127]. Только в течение последующих двух месяцев произошло полное восстановление состояния этой больной. Серьезность проблемы подобного лекарственного взаимодействия подкрепляется сообщением о трех случаях летального исхода, когда транилципромин был назначен больным сразу после прекращения назначений флуоксетина [128].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очень важно следить за качеством улучшения состояния больного по динамике определенных ключевых симптомов вне зависимости от конкретно назначаемого препарата. В первую очередь можно наблюдать изменение таких симптомов, как ажитация или двигательная заторможенность. Затем улучшается качество концентрации и способности больного к межличностному общению. Близкие больному люди (или медицинский персонал) могут отметить признаки улучшения состояния раньше, чем сам больной. К сожалению, субъективные депрессивные переживания, ангедония и чувство безнадежности могут сохраняться у больного, несмотря на проводимое лечение, до 4-6 недель. Это часто заставляет врача преждевременно отказаться от потенциально успешного назначения выбранного антидепрессанта.

На рис. 7.1 представлен алгоритм действий врача в процессе лечения больного, состояние которого отличалось устойчивостью к первоначально выбранной терапии (также см. разд. "Альтернативные схемы лечения" этой главы).

В табл. 7.18 приведены различные факторы, которые необходимо учитывать при выборе определенного класса антидепрессантов.



*Решение о переключении на другой класс антидепрессантов или добавление стабилизаторов настроения зависит от врача.

**Рациональным может быть использование амоксапина в виде монотерапии.

Рис. 7.1. Алгоритм действий врача при выборе препаратов для неотложной терапии больного в состоянии депрессивного эпизода

Таблица 7.18. Факторы, учитываемые при выборе антидепрессанта: сравнение различных классов

Учитываемый фактор	ТЦА (например, нортриптилин)	SSRI (например, сертралин)	Фенилпиперазины (например, нефазодон)	Аминокетоны (например, бупропион)	ИМАО (например, транлизипромин)	Венлафаксин
1	2	3	4	5	6	7
Вероятность положительной реакции	Высокая	У амбулаторных больных эквивалентны ТЦА	Меньше, чем у ТЦА	Меньше, чем у ТЦА	Меньше, чем у ТЦА	Эквивалентна ТЦА
Индивидуальные особенности действия	Эффективны у больных, устойчивых к SSRI	Эффективны у больных, устойчивых к ТЦА	Не продемонстрированы	Эффективны у больных, устойчивых к ТЦА	Эффективны у больных, устойчивых к ТЦА	Возможно, эффективны у больных, устойчивых к SSRI и ТЦА
Сохранение терапевтической реакции	Подтверждено контролируемыми испытаниями	Подтверждено контролируемыми испытаниями	Подтверждено контролируемыми испытаниями	Не продемонстрировано	Не продемонстрировано	Подтверждено контролируемыми испытаниями
Безопасность	Выраженная системная токсичность при передозировке в связи с медленным выведением	Серьезной токсичности не наблюдалось	Минимальная системная токсичность при передозировке	Судорожные признаки как проявления системной токсичности, легко купируются стационарно	Выраженная системная токсичность при быстром введении	Серьезная токсичность не наблюдалась, на 3% повышение артериального давления в зависимости от дозы
Переносимость	Хорошая у вторичных аминов ТЦА, средняя у третичных аминов ТЦА	Хорошая, в особенности если поддерживается минимально эффективная дозировка	Хорошая Нежелательная седация и замедление мышления — побочные эффекты пропорциональной дозировки	Хорошая, в особенности если поддерживается минимально эффективная дозировка	В целом хорошая, за исключением случаев возникновения гипотензии и нарушений в диете	На низких дозировках сопоставимая с SSRI, на высоких — норадренергические побочные явления
Фармакокинетическое взаимодействие	Могут подвергаться действию других лекарств (например, SSRI), не действуют на другие лекарства	Могут подавлять процесс окисления различных лекарств; различаются по влиянию на CYP энзимы: флуоксетин, флувоксамин>пароксетин>циталопрам, сертралин (см. табл. 7.29). Влияние др. лекарств на SSRI клинически незначительно	Подавляет в системе цитохром P450 энзим 3A3/4	Клинически существенно может подвергаться действию флуоксетина. Влияние на другие лекарства не известно	Практически не подвергается действию других лекарств; не влияет на метаболизм других лекарств	Действует на CYP энзимы аналогично сертралину

1	2	3	4	5	6	7
Фармакодинамическое взаимодействие	Разнообразное в связи с широким спектром действия ТЦА. Могут действовать и как агонисты, и как антагонисты. Такое взаимодействие больше выражено у вторичных, чем у третичных аминов	См. взаимодействие ИМАО. Может возникать с другими агонистами серотонина. Могут взаимодействовать как агонисты с другими агонистами дофамина, потенцируя экстрапирамидную симптоматику	Могут взаимодействовать с др. препаратами, снижающими активность и интеллектуальные функции. Могут взаимодействовать с адренергическими средствами, влияя на регуляцию артериального давления. Сложное взаимодействие с другими серотонинактивными препаратами	Могут взаимодействовать с агонистами и антагонистами дофамина	Клинически значимое взаимодействие с тирамином и симпатомиметическими средствами, влияющее на артериальное давление; со серотонинактивными средствами, вызывая центральный серотониновый синдром	При низких дозировках аналогичное SSRI. Возможно взаимодействие в системе норадреналина при высоких дозировках
Уверенность врача при применении препаратов	Абсолютная (в связи с обширностью информации об общем числе больных, о числе лет использования, применении при различных состояниях)	Абсолютная, в первую очередь, в связи с эффективностью и безопасностью. Менее обширная информация по сравнению с ТЦА, но быстро накапливается	Удовлетворительная в плане сведений об общем числе леченных больных. Некоторые сомнения в плане спектра действия и переносимости	Осторожное отношение в связи с недостаточным числом леченных больных и опасениями в плане безопасности (побочные судорожные проявления)	Опасения в плане сомнений в соблюдении больными рекомендуемых ограничений в диете	Не столь полная, как в случае с ТЦА и SSRI, но в целом хорошая
Простота назначения	Отличная, обычно могут назначаться один раз в день	Отличная для сертралина и пароксетина, назначаемых один раз в день, хорошая для флуоксетина, который назначается один раз в день, но регулирование дозировки затруднительно с учетом длительного периода полувыведения активного метаболита	Удовлетворительная, для достижения антидепрессивного эффекта требует кратного в течение дня приема	Удовлетворительная, для достижения антидепрессивного эффекта требует кратного в течение дня приема	Удовлетворительная, но в клинической практике обычно назначают в кратном в течение дня приеме	Удовлетворительная, требует кратного в течение дня приема, разрабатывается ретардированная форма выпуска препарата

Воспроизведено с разрешения Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. J Clin Psychiatry 1992; 53(Suppl 9): 5-18.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis JM, Janicak PG, Wang Z, Gibbons R, Shar-ma R. The efficacy of psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28:151-155.
2. Appleton WS, Davis JM. *Practical clinical psychopharmacology*. New York: Medcomb Publishing, 1973.
3. Burt CG, Gordon WF, Holt NF, Hordern A. Amitriptyline in depressive states: a controlled trial. *J Mem Sci* 1962; 108: 711-730.
4. Hordern A, Holt NF, Burt CG, Gordon WF. Amitriptyline in depressive states: phenomenology and prognostic considerations. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 815-825.
5. Hasan KZ, Akhtar ML Double blind clinical study comparing doxepin and imipramine in depression. *Curr Ther Res* 1971; 13: 327-336.
6. Grof P, Saxena B, Cantor R, Daigle L, Hetherington D, Haines T. Doxepin versus amitriptyline in depression: a sequential double-blind study. *Curr Ther Res* 1974; 16:470-476.
7. Linnoila M, Seppala T, Mattila M, Vihko R, Pakarinen A, Skinner T. Clomipramine and doxepin in depressive neurosis: plasma levels and therapeutic response. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1295-1299.
8. Rickels K, Gordon PE, Weiss CC, Bazilian SE, Feid-man HS, Wilson DA. Amitriptyline and trimipramine in neurotic depressed patients: a collaborative study. *Am J Psychiatry* 1970; 127:208-218.
9. Wilson C, et al. A double-blind clinical comparison of amoxapine, imipramine and placebo in the treatment of depression. *Curr Ther Res* 1977; 22: 620-627.
10. Fann WE, Davis JM, Domino E, Smith RC. *Tardive dyskinesia: research and treatment*. New York: Spectrum Medical, 1980.
11. VanDer Velde C. Maprotiline versus imipramine and placebo in neurotic depression. *J Clin Psychiatry* 1981; 42:138-141.
12. Rouillon F, Phillips R, Serrurier D, et al. Rechutes de depression unipolaire et efficacite de la maprotiline. *L'Encephale* 1989; 15: 527-534.
13. Jukes AM. A comparison of maprotiline (Ludiomil) and placebo in the treatment of depression. *J Int Med Res* 1975; 3 (Suppl 2): 84-88.
14. McCallum P, Meares R. A controlled trial of maprotiline (Ludiomil) in depressed outpatients. *Med JAust* 1975; 2: 392-394.
15. d'Elia G, Borg S, Hermann L, et al. Comparative clinical evaluation of lofepramine and imi-

- pramine. Psychiatric aspects. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55(1): 10-20.
16. Björk K. The efficacy of zimeldine in preventing de-pressive episodes in recurrent major depressive disorders — a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68 (Suppl): 82-189.
 17. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:14-19.
 18. Marsden C, Tyrer P, Casey P, et al. Changes in human whole blood 5-hydroxytryptamine (5-HT) and platelet 5-HT uptake during treatment with paroxetine, a selective 5-HT uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 1987; 1: 244-250.
 19. Preskorn S, Lane R. 50 mg/day as the optimum dose for sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(3): 129-141.
 20. De Wilde J, Spiers R, Mertens C, Barthlome F, Schotte G, Leyman S. A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:141-145.
 21. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 2): 21-26.
 22. Danish University Antidepressant Group. Citalo-pram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled multicenter study. *Psychopharmacol* 1986; 90:131-138.
 23. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multi-center study. *J Affective Disord* 1990; 18: 289-299.
 24. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 303-307.
 25. Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, Sachs GS, Pollack MH, Kelly K. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:447-449.
 26. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients

hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 139-143.

27. Preskorn S, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. **J Clin Psychiatry** 1992; 53 (Suppl 9): 5-18.
28. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. **Life Sci** 1993; 52:1023-1029.
29. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of anti-depressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. **Psychopharmacology** 1994; 114: 559-565.
30. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. **J Clin Pharmacol** 1992; 32: 716-724.
31. Troy S, Piergies A, Lucki I, Parker V, Chiang S. Venlafaxine pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Clin Neuropharmacol** 1992; 15 (Suppl 1): 324B.
32. Preskorn SH. Pharmacokinetic profile of Effexor (venlafaxine HCl) [Unpublished], 1994.
33. Haskins JT, Moyer JA, Muth EA, Sigg EB. DMI, WY-45,030, WY-45,881 and ciramadol inhibit locus coeruleus neuronal activity. **Eur J Pharmacol** 1985; 115:139-146.
34. Guelfi JD, White C, Magni G. A randomized, double-blind comparison of venlafaxine and placebo in inpatients with major depression and melancholia [Abstract]. **Clin Neuropharmacol** 1992; 15 (Suppl 1):323B.
35. Preskorn S. Antidepressant drug selection: criteria and options.) **Clin Psychiatry** 1994; 55(Suppl 9A): 6-22.
36. Rudolph R, Entsuah R, Derivan A. Early clinical response in depression to venlafaxine hydrochloride [Abstract]. **Biol Psychiatry** 1991; 29 (Suppl 11):630S.
37. Rickels K, Derivan A, Rudolph RL. Venlafaxine: rapid onset of antidepressant activity. American College of Neuropsychopharmacology 29th Annual Meeting, Dec. 10-14, 1990, San Juan, PR. 1990; 141.
38. Derivan A, Entsuah R, Rudolph R, Rickels K. Early response to venlafaxine hydrochloride, a novel anti-depressant. American Psychiatric Association 145th Annual Meeting, May 2-7, 1992, Washington, DC. 1992: 82-83.
39. Venlafaxine presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington DC, April 1993.

40. Baron B, Ogden A, Siegel B, et al. Rapid down regulation of adrenoceptors by coadministration of desipramine and fluoxetine. *Pharmacol* 1988; 154:125-134.
41. Nierenberg AA, Feighner JF, Rudolph RR, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (Suppl 2): 85S.
42. Fontaine R, Ontiveros A, Faludi G, Elie R, Roberts D, Ecker J. A study of nefazodone, imipramine, and placebo in depressed outpatients. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 118A.
43. Feighner JP, Pambakian R, Fowler RC, Boyler WF, D'Amico ME. A comparison of nefazodone, imipramine and placebo in patients with moderate to severe depression. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25:219-221.
44. Fontaine R, Ontiveros A, Faludi G, Elie R, Roberts D, Ecker J. A study of nefazodone, imipramine, and placebo in depressed outpatients. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 118A.
45. Weise C, Fox I, Clary C, Schweizer E, Rickels K. Nefazodone in the treatment of outpatient major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 363S.
46. Yocca FD, Hyslop DK, Taylor DP. Nefazodone: a potential broad spectrum antidepressant. *Trans Am Soc Neurochem* 1985; 16:115.
47. Robinson D, Roberts D, Archibald D, Anton S, Kensler T, Gammans R. Therapeutic dose range of nefazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychiatr* 1996; 57 (Suppl 2): 6-9.
48. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:6: 234-241.
49. Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington DC, July 1993.
50. Mendels J, Reimherr F, Marcus R, Roberts D, Francis R, Anton S. A double-blind, placebo-controlled trial of two dose ranges of nefazodone in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6): 30-36.
51. D'Amico M, Roberts D, Robinson D, et al. Placebo-controlled dose-ranging trial designs in phase 11 development of nefazodone. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:147-150.
52. Feighner J, Pambakian R, Fowler R, et al. A comparison of nefazodone, imipramine and placebo in patients with moderate to severe depression. **Psychopharmacol Bull 1989; 25: 219-221.**

53. Rickels K, Schweizer E, Clary C, et al. Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo-controlled trial *Br J Psychiatry* 1994; 164:802-805.
54. Weise C, Fox I, Clary C, et al. Nefazodone in the treatment of outpatient major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 29=363S.
55. Fawcett J, Marcus R, Anton S, O'Brien K, Schwiderski U. Response of anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6): 37-42.
56. Musso DL, Mehta NB, Soroko FE, Ferns RM, Hollingsworth EB, Kenney BT. Synthesis and evaluation of the antidepressant activity of the enantiomers of bupropion. *Chirality* 1993; 5 (7): 495-500.
57. Pandey GN, Davis JM. Treatment with antidepressants, sensitivity of beta receptors and affective illness. New York: John Wiley, 1980.
58. Johnstone EC. The relationship between acetylator status and inhibition of monoamine oxidase, excretion of free drug and antidepressant response in depressed patients on phenelzine. *Psychopharmacologia* 1976; 46: 289-294.
59. Lecrubier Y, Guelfi JD. Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360 (Suppl): 18-23.
60. Berwisch NJ, Amsterdam JD. An overview of investigational antidepressants. *Psychosomatics* 1989; 30: 1-17.
61. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler H. Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. *Am J Psychiatry* 1964; 120: 935-943.
62. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Monoamine oxidase inhibitors: a review of antidepressant effectiveness. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 749-760.
63. Rowan PR, Paykel ES, Parker RR. Phenelzine and amitriptyline: effects on symptoms of neurotic depression. *Br J Psychiatry* 1982; 140:475-483.
64. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranlycypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149:195-198.
65. Wheatley D. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Semin Psychiatry* 1969; 1:163-173.
66. Hare RH, Dominian J, Sharpe L. Phenelzine and dexamphetamine in depressive illness. *Br Med J* 1962; 1:9-12.

67. Overall JE, Hollister LE, Pokorny AD, Casey JF, Katz G. Drug therapy in depressions. *Clin Pharmacol Ther* 1961; 3:16-22.
68. Hesbacher PT. **Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients.** *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11:698-710.
69. Rickels K, Ginrich RL Jr, McLaughlin W, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 595-601.
70. Robin AA, Wiseberg S. **A controlled trial of methylphenidate (Ritalin) in the treatment of depressive states.** *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1958; 21: 55-57.
71. Kaplitz SE. Withdrawn apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 271-276.
72. Mendels J, Ramsey TA, Dyson WL, Frazer A. Lithium as an antidepressant. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 845-846.
73. Souza FGM, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 158:666-675.
74. Hollister LE, Overall JE, Shelton J, Pennington V, Kimbell I, Johnson M. Drug therapy of depression. Amitriptyline, perphenazine, and their combination in different syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 17:486-493-
75. Overall JE, Hollister LE, Meyer F, Kimball I Jr, Shelton J. Imipramine and thioridazine in depressed and schizophrenic patients. Are there specific **antidepressant drugs?** *JAMA* 1964; 189:605-608.
76. Lesser IM. **The relationship between panic disorder and depression.** *J Anxiety Disord* 1988; 2: 2-16.
77. Lesser IM, Rubin RT, Pecknold JC, et al. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. I. Frequency, severity, and response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:437-443.
78. Grunhaus L, Harel Y, Krugler T, Pande AC, Has-kett RF. Major depressive disorder and panic disorder. *Clin Neuropsychopharmacol* 1988; 11:454-461.
79. Lesser IM. **The treatment of panic disorders:** pharmacologic aspects. *Psychiatr Ann* 1991; 21: 341-346.
80. Keller MB, Lavori PW, Goldenberg IM, et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo. *J Affective Disord* 1993; 28 (1): 27-38.
81. Schatzberg AF, Cole JO. **Benzodiazepines in depressive disorders.** *Arch Gen Psychiatry* 1978; 24: 509-514.

82. Cassano GB, Castrogiovanni P, Conti I. Drug responses in different anxiety states under benzo-diazepine treatment: some multivariate analyses for evaluation of Rating Scale for Depression scores. In: Garratini E, Mussini S, Randall LO, eds. The benzodiazepines. New York: Raven Press, 1973.
83. Klerman GL. The use of benzodiazepines in the treatment of depression. *Int Drug Ther News* 1986; 21: 37-38.
84. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Macmillan, 1980.
85. Ryan HW, Merrill FB, Scott GE, et al. Increase in suicidal thoughts and tendencies. *JAMA* 1968; 203:135-137.
86. Weissman MM, Klerman GL. The chronic depressive in the community: unrecognized and poorly treated. *Compr Psychiatry* 1977; 18: 523-531.
87. Weissman MM, Myers JK, Thompson WD. Depression and its treatment in a US urban community. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:417-421.
88. Fawcett J. Targeting treatment in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 11): 40-43.
89. Fabre LF, McLendon DM. A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with imipramine and placebo in primary depression. *Curr Ther Res* 1980; 27:474-482.
90. Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, et al. Comparison of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of depression. *JAMA* 1983; 249:3057-3064.
91. Ansseau M, Ansoms C, Beckers G, et al. Double-blind clinical study comparing alprazolam and doxepin in primary unipolar depression. *J Affective Disord* 1984; 7: 287-296.
92. Lenox RH, Shipley JE, Peyser JM, et al. Double-blind comparison of alprazolam versus imipramine in the inpatient treatment of major depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 79-82.
93. Rickels K, Feighner JP, Smith WT. Alprazolam, amitriptyline, doxepin and placebo in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:134-141.
94. Rush AJ, Erman MK, Schlesser MA, et al. Alprazolam vs. amitriptyline in depressions with reduced REM latencies. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1154-1159.

95. Imlah NW. An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic (secondary) depression. **Br J Psychiatry** 1985; 146: 515-519.
96. Remick RA, Fleming JAE, Buchanan RA, et al. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam and desipramine in moderately severe depression. **Can J Psychiatry** 1985; 30: 597-601.
97. Weissman MM, Prusoff BA, Kleber HD, et al. Alprazolam (Xanax) in the treatment of major depression. In: Burrows GD, ed. Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders. London: John Libbey, 1985.
98. Goldberg SC, Ettigi P, Schuiz PM, et al. Alprazolam versus imipramine in depressed out-patients with neurovegetative signs. **J Affective Disord** 1986; 11: 139-145.
99. Rickels K, Chung HR, Csanalosi IB, et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. **Arch Gen Psychiatry** 1987; 44: 862-866.
100. Fawcett J, Edwards JH, Kravitz HM, Jeffries H. Alprazolam: an antidepressant? Alprazolam, desipramine, and an alprazolam-desipramine combination in the treatment of adult depressed outpatients. **J Clin Psychopharmacol** 1987; 7: 295-310.
101. Overall JE, Biggs J, Jacobs M, Holden K. Comparison of alprazolam and imipramine for treatment of outpatient depression. **J Clin Psychiatry** 1987; 48:15-19.
102. Eriksson B, Nagy A, Starmark JE, Thelander U. Alprazolam compared to amitriptyline in the treatment of major depression. **Acta Psychiatr Scand** 1987; 75:656-663.
103. Borison RL, Sinha D, Geber S, et al. Double-blind evaluation of alprazolam versus placebo in outpatients with major depression. **Biol Psychiatry** 1989; 25: 54A.
104. O'Shea B. Alprazolam: just another benzodia-zepine? **Ir J Psychol Med** 1989; 6:89-94.
105. Potter WZ, Rudorfer MV, Manji H. The pharmacologic treatment of depression. **N Engl J Med** 1991; 325:633-642.
106. Hu H-Y, Davis JM, Heinze WJ, Pandey GN. Effect of chronic treatment with antidepressants on beta-adrenergic receptor binding in guinea pig brain. **Biochem Pharmacol** 1980; 29: 2895-2896.
107. Feighner JP. A review of controlled studies of adinazolam mesylate in patients with major

- depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22 (1): 186-191.
108. Hicks F, Robins E, Murphy G. Comparison of adinazolam, amitriptyline, and placebo in the treatment of melancholic depression. *Psychiatry Res* 1987; 23: 221-227.
 109. Gundlach R, Engelhardt DM, Hankoff L, et al. A double-blind outpatient study of diazepam (Valium) and placebo. *Psychopharmacologia* 1966; 9:81-92.
 110. McDowall A, Owen S, Robin AA. A controlled comparison of diazepam and amylobarbitone in anxiety states. *BrJ Psychiatry* 1966; 112:629-631.
 111. Rao AV. A controlled trial with "Valium" in obsessive compulsive state. *J Indian Med Assoc* 1967; 42: 564-567.
 112. Hall RCW, Joffe JR. Aberrant response to diazepam: a new syndrome. *Am J Psychiatry* 1972; 129:738-742.
 113. Lader MH, Petursson. Benzodiazepine derivatives-side effects and dangers. *Biol Psychiatry* 1981; 16:1195-1201.
 114. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, et al. Bro-mazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 80-87.
 115. Wilkinson CJ. Effects of diazepam (Valium) and trait anxiety on human physical aggression and emotional state. *J Behav Med* 1985; 8: 101-114.
 116. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, et al. Broma-zepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 451-458.
 117. Pollack MH, Tesar GE, Rosenbaum JF, et al. Clo-nazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia: a one-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 47: 475-476.
 118. Lydiard RB, Laraia MT, Ballenger JC, Howell EF. Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 664-665.
 119. Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT, et al. Depression in patients receiving lorazepam for panic. *Am J Psychiatry* 1989; 146; 629-631.
 120. Stramentinoli G, Caho E, Alger S. The increase in SAME concentration in rat brain after its systemic administration. *Comm Psychopharmacol* 1977; 1: 89-97.
 121. Janicak P, Lipinski J, Davis JM, Altman E, Shar-ma RP. Parenteral SAME in depression: literature review and preliminary data. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2): 238-242.
 122. Perry PJ, Pfohl BM, Holstad SG. The relationship between antidepressant response and TCA plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13:381-392.
 123. Taylor D, Carter R, Eison A, et al. Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel anti-depressant drug. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Sup-pi 6): 3-Й.
 124. Eison A, Eison M, Torrente J, et al. Nefazodone: preclinical pharmacology of a new antidepressant. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 311-315.
 125. Salazar D, Chaikin P, Swanson B, et al. The effects of nefazodone and fluoxetine on platelet serotonin uptake and whole blood serotonin. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:137.
 126. Nies A. Monoamine oxidase inhibitors. In: Paykel ES, ed. *Handbook of affective disorders*. New York: Guilford Press, 1982.
 127. Coplan JD, Gorman JM. Detectable levels of fluoxetine metabolites after discontinuation: an unexpected serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (5): 837.
 128. Feighner JP, Boyer WE, Tyler DL, Nebrosky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(6): 222-225.
 129. Preskorn SH. Selection of an antidepressant: Mir-tazapine. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
 130. Frazer A, Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
 131. Zivkov M, Roes KCB, Pols AB. Efficacy of Org 3770 (mirtazapine) vs. amitriptyline in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacology* 1995; 10: S135-S145.
 132. Fawcett JA, Barkin R. Efficacy issues with anti-depressants. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
 133. Catterson M, Preskorn SH. Double-

blind crossover study of mirtazapine, amitriptyline, and placebo in patients with major depression. In: New Research Program and Abstracts of the 149th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 6, 1996; New York, NY. Abstract NR157.

Поддерживающее и профилактическое лечение

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Гетероциклические антидепрессанты

К настоящему времени накоплен значительный объем информации о поддерживающем антидепрессивном лечении, хотя в большинстве стран для регистрации препаратов подобная информация не является необходимой. Учитывая рекуррентный характер депрессивного расстройства, в последнее время все больше привлекает внимание специалистов проблема использования антидепрессантов для предотвращения обострения (поддерживающая терапия) и возникновения нового (профилактическая терапия) депрессивного эпизода. Этим объясняется парадоксальное, на первый взгляд, явление — больший объем информации об эффективности поддерживающего лечения SSRI и последующими антидепрессантами, чем о любом из антидепрессантов, появившихся ранее, за исключением имипрамина и амитриптилина.

Существует два типа исследований проблемы предотвращения обострения в течение первого года после формирования состояния ремиссии — перекрестные и продолжающиеся. При перекрестном исследовании больные получают лекарственные назначения в течение депрессивного эпизода и продолжают принимать эти назначения еще 2-3 месяца после формирования состояния ремиссии. После этого те больные, которые продолжают находиться в состоянии ремиссии, рандомизированно разделяются на две группы для проведения двойного слепого исследования. В одной группе больные продолжают получать лекарственный препарат, в другой — переводятся на плацебо. Все больные наблюдаются чаще всего на протяжении одного года. Результат измеряется числом обострений депрессивного состояния в обеих группах. Исследование с продолжающимся лечением отлича-

ется тем, что больным во время острого депрессивного эпизода рандомизированно назначают активное лекарственное вещество либо плацебо. Только те больные, у которых проявилась положительная клиническая реакция вне зависимости от получаемых назначений, включаются в исследование с продолжающимся лечением. Эти больные продолжают получать первоначальные назначения, не нарушая при этом принципа слепого исследования. Обычный период наблюдения в этих исследованиях также составляет 1 год. Результаты также оцениваются по сравнительной частоте обострений в группе больных, положительно реагировавших на медикаментозное лечение, и в группе больных, реагировавших на плацебо. При такой схеме удастся избежать возникновения признаков синдрома отмены, которые могут влиять на вероятность формирования обострения, а также точнее соблюдать принцип двойного слепого исследования. Несмотря на то что эти схемы как бы дополняют друг друга, нам не известны случаи исследования одного и того же антидепрессанта согласно обеим схемам. По одной из схем исследовались следующие препараты: два представителя группы третичных аминов ТЦА (имипрамин и амитриптилин); все препараты SSRI (за исключением флувоксамина); венлафаксин и нефазодон (табл. 7.19-7.21).

Решение о применении профилактической терапии должно основываться на следующем:

- *Тяжесть* депрессивного эпизода.
- *Частота* возникновения депрессивных состояний.
- *Риск суицидального поведения.*
- *Риск возникновения побочных явлений.*

Антидепрессанты не предотвращают обострения маниакальных состояний и даже могут провоцировать его развитие. В связи с этим для профилактики депрессивных состояний в рам-

Таблица 7.19.

Эффективность трициклических антидепрессантов по сравнению с плацебо: поддерживающая терапия

Число исследований	Число больных	Обострение при применении антидепрессантов, %	Обострение при применении плацебо, %	Различия, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
18	2225	23	50	27	150	10-34

Таблица 7.20.

Предотвращение обострения при исследовании по типу продолжающегося лечения: двойное слепое, рандомизированное исследование продолжения SSRI препаратов или при перекрестном исследовании с плацебо

SSRI	Длительность, нед	Частота обострений при назначении плацебо, %	Частота обострений при назначении активного лекарства, %	Различия, %	Значение <i>p</i>
флуоксетин*	52	57	26	31	<0,01
Пароксетин**	52	43	16	27	<0,01
Сертралин***	44	46	13	33	<0,001

*По: Montgomery S, Dufour H, Brian S, et al. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (Suppl 3): 69-76.

**По: Eric L A prospective double-blind comparative multicentre study of paroxetine and placebo in preventing recurrent major depressive episodes, *Biol Psychiatry* 1991; 29 (Suppl 11): 2545.

***По: Doogan D, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 217-222.

Таблица 7.21.

Предотвращение обострения при исследовании по типу продолжающегося лечения: двойное слепое продолжающееся лечение без перекрестных

Препарат	Число больных	Число обострений, %
Исследование венлафаксина*		
Имипрамин	62	31
Тразодон	30	29
Венлафаксин	220	18
Плацебо	119	32
Исследование нефазодона**		
Имипрамин	84	7
Нефазодон	63	10
Плацебо	94	22

*По: Entsuah R, Rudolph R, Dervian A, et al. A low relapse rate confirms the long-term efficacy of venlafaxine in the treatment of major depression [Abstract]. Abstracts of Panels and Posters, Poster Session II, ACNP Meeting, Hawaii, Dec 1993; 129.

**По: Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington DC, July 1993.

ках биполярного расстройства применяются препараты стабилизаторы настроения, самостоятельно или в сочетании с антидепрессантами.

Прогноз динамики депрессивного расстройства в значительной степени связан с возможностью предотвращения обострения, и врачу следует предпринимать все возможное для того, чтобы больной смог соблюдать терапевтические рекомендации. Продолжительность поддерживающей терапии (т.е. продолжение лечения) составляет 6-12 месяцев после перенесенного острого депрессивного эпизода. Современные данные свидетельствуют о том, что для поддерживающей терапии оптимально использование дозировок антидепрессанта эквивалентных 200 мг имипрамина [1,2].

Отмена назначений спустя 6-12 месяцев проводится путем постепенного, на протяжении нескольких недель, снижения дозировки. Это необходимо делать для того, чтобы предот-

назначений

вратить появление вегетативной реакции. При возникновении подобной симптоматики следует возобновить поддерживающее лечение еще на 3-6 месяцев, после чего можно повторить попытку постепенной отмены назначений. Для больных с рекуррентной униполярной депрессией требуется дальнейшее профилактическое лечение.

Селективные ингибиторы реаптейка серотонина

Еще около 20 лет назад были высказаны предположения о необходимости поддерживающей терапии для некоторых категорий депрессивных больных [3].

Наибольшая вероятность обострения депрессивного эпизода соответствует периоду в 4-6 месяцев после формирования картины ремиссии. Риск такого обострения особенно велик при прекращении антидепрессивной терапии в этот период. В этом плане результаты двойных слепых перекрестных исследований с использованием плацебо контроля позволяют утверждать, что применение SSRI предотвращает возникновение обострения после достижения состояния ремиссии [4,5] (см. табл. 7.20). В ходе этих исследований больные в состоянии стабильной ремиссии рандомизированно распределяются на две группы, в первой из которых они продолжают получать те же серотонинергические препараты, а во второй — плацебо. Уже в течение первых месяцев наблюдается статистически значимое повышение уровня обострений во второй группе больных по сравнению с первой группой. К концу первого года наблюдения эта разница составляет 30% (т.е. значительно меньше в группе больных, продолжающих принимать SSRI).

Венлафаксин

Эффективность венлафаксина при поддерживающем лечении изучалась в одном исследовании, которое по своему проекту отличалось от аналогичных испытаний SSRI (см. табл. 7.21). Для одногодичного двойного слепого исследования отбирались больные, которые проявили положительную реакцию в рамках двойного

слепого контролируемого испытания препарата в терапии острого депрессивного эпизода [6]. В различных группах больных терапия осуществлялась венлафаксином, тразодоном, имипрамином и плацебо. К концу года обострение возникло у 18% больных, принимавших венлафаксин (по сравнению с 32% на плацебо), что было несколько ниже результатов сравнительного исследования SSRI и плацебо (см. табл. 7.20). Это можно объяснить различиями в схемах исследований. В исследовании SSRI большинство больных до периода формирования устойчивой ремиссии получали активное лекарственное вещество и только затем методом случайной выборки часть больных была переведена на назначения плацебо. Напротив, в исследовании венлафаксина больные, которые проявили положительную реакцию на плацебо в фазе испытания препарата при лечении острого депрессивного эпизода, продолжали оставаться на плацебо (не нарушая принципа двойного слепого метода) и в следующей фазе исследования при поддерживающем лечении. Вполне вероятно, что существенный процент больных, переключенных в первом исследовании с серотонинергических препаратов на плацебо, нуждался в продолжении активного лечения, чего нельзя было сказать о больных в группе плацебо во втором исследовании. Следовательно, больные в группах плацебо в этих исследованиях могли различаться по показателям динамики болезненного процесса, что и влияло на частоту обострений.

Изложенное выше и составляет суть методологической проблемы схемы исследования, которая была воплощена при испытаниях SSRI. При этом явления отмены активного лекарственного назначения могут быть ошибочно приняты за признаки обострения в рамках естественной динамики болезни. Несмотря на это, результаты обоих исследований сходны и для значительной части больных подтверждают необходимость продолжения лечения на протяжении нескольких месяцев после первичного проявления положительной терапевтической реакции.

Неожиданным в этом исследовании оказалось также то, что уровень обострений у боль-

ных, принимавших trazodon или имипрамин, приблизительно равнялся уровню обострений у больных, принимавших плацебо (см. табл. 7.21). Возможно, это связано с незначительным числом больных в этих группах, а также с тем, что большая частота побочных явлений у этих препаратов делает их прием для больных неудобным, что в конечном счете и отражается на частоте обострений.

Нефазодон

До настоящего времени исследования по применению нефазодона для поддерживающего лечения проводились по схеме, аналогичной со схемой испытания венлафаксина (см. табл. 7.21). Больным, у которых при лечении острого состояния проявилась положительная реакция на нефазодон, имипрамин или плацебо, было предложено продолжить лечение тем же препаратом еще на один год (не нарушая принципа двойного слепого метода) [7]. Оценка состояния больных проводилась ежемесячно. Частота обострений в группе плацебо была в три раза выше, чем у больных, получавших активные лекарственные препараты (22% — плацебо, 10% — нефазодон, 7% — имипрамин). Результаты этого исследования напоминали результаты испытания с венлафаксином (абсолютная разница между уровнем обострений на плацебо и при назначении лекарства составила 12% и 14% соответственно). **Таким образом, поддерживающее лечение с использованием нефазодона, венлафаксина и SSRI уменьшает риск обострения при сравнении с плацебо, даже несмотря на то, что больные во всех сравниваемых группах первоначально положительно реагировали на назначения, которые они получали в процессе поддерживающей терапии.**

Снова сравнивая различные схемы испытаний с препаратами SSRI и с нефазодоном и венлафаксином, можно отметить, что в последних двух исследованиях число обострений в группах плацебо было меньше, чем в группе плацебо при исследованиях SSRI. Также можно отметить, что в случае исследований SSRI в группу плацебо, возможно, вошли больные, которые нуждались в активном лечении (т.е. нельзя было

с уверенностью говорить, что острый эпизод окончен). Кроме того, у части этих больных изменение назначений на плацебо могло вызвать появление признаков отмены, что ошибочно можно принять за признаки обострения состояния. В любом случае обе группы испытаний продемонстрировали важность поддерживающей терапии в снижении риска возникновения обострения депрессивной симптоматики после формирования первичной терапевтической реакции.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Поддерживающая терапия препаратами ИМАО назначается больным сроком не менее шести месяцев. При наличии в анамнезе больного указаний на случаи возобновления депрессивных эпизодов вслед за прекращением лечения поддерживающую терапию ИМАО можно продолжать до двух лет и более при условии отсутствия побочных явлений. Имеются данные, что у нескольких больных отмечалось снижение терапевтического эффекта препаратов ИМАО после шести месяцев поддерживающего лечения с одновременным уменьшением побочных явлений (анорексия и бессонница) [8]. К гипотензивному эффекту толерантность, по всей видимости, не вырабатывается. Это снижение эффективности можно компенсировать увеличением дозировки, но степень увеличения ограничивается выраженностью побочных явлений, в особенности гипотензии.

Миртазапин

С миртазапином проводилось двойное слепое перекрестное исследование по типу продолжающегося лечения. Так же, как и в случае с венлафаксином и нефазодоном, больные после 6-недельного исследования эффективности препарата при лечении острого состояния могли продолжить получаемые назначения на период до одного года. В процессе исследования было продемонстрировано, что миртазапин является эффективным средством при проведении поддерживающей терапии. Частота обострений в группе больных, принимавших миртазапин, составила 18%, amitriptilin — 28% и плацебо — 53% [9].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Профилактическое лечение направлено на предотвращение возможного развития нового депрессивного эпизода, что отличает его от поддерживающего лечения, которое препятствует рецидиву симптомов текущего эпизода. Число исследований профилактической эффективности антидепрессивных препаратов достаточно ограничено. К тому же эти работы отличаются друг от друга методически и тщательностью выполнения. В одном обширном двойном слепом сравнительном исследовании больные были рандомизированно распределены на несколько групп. В первой с профилактической целью назначался имипрамин, во второй проводилась интерперсональная психотерапия, в третьей назначалась комбинация методов лечения двух первых групп, в четвертой и пятой больные получали плацебо, отдельно или в комбинации с психотерапией [1, 2]. Было показано, что у больных с высоким риском возможного обострения профилактическая эффективность имипрамина была выше, чем у больных, которым назначалась психотерапия или плацебо. Однако клинически интерпретировать эти данные трудно. Дело в том, что величина выборки больных в данном исследовании, достаточная, с одной стороны, для определения разницы в эффективности разных способов лечения, с другой стороны, не позволяла оценивать безопасность этих видов терапии в долгосрочной перспективе. Незначительность выборки и критерии отбора больных невольно заставляют задуматься о достоверности результатов этого исследования, которое, возможно, поддерживает популярную среди некоторых психиатров теорию "антидепрессанты навсегда".

В ходе другого, менее строго спланированного, но тем не менее убедительного британского совместного исследования одна часть больных, положительно реагировавших на лечение амитриптилином или имипрамином, продолжала получать ТЦА (75-100 мг/сут), другая часть была переключена на назначения плацебо. После 15 месяцев наблюдения в группе больных, получавших ТЦА, уровень обострений составил 22%, а у больных, принимавших плацебо, — 50% [10]. Помимо этой работы, известны исследования фенелзина с плацебо контролем [8] и сравнительное плацебо контролируемое исследование фенелзина и нортриптилина, проводившееся среди больных пожилого возраста [11,12]. Остальные данные сводятся к результатам сравнения эффективности профилактического лечения трициклическими (или родственными им) антидепрессантами с профилактикой препаратами лития карбоната [10,13-21].

До настоящего времени исследований эффективности профилактического использования новых антидепрессивных препаратов (SSRI, бупропиона, нефазодона, венлафаксина, миртазапина) не проводилось.

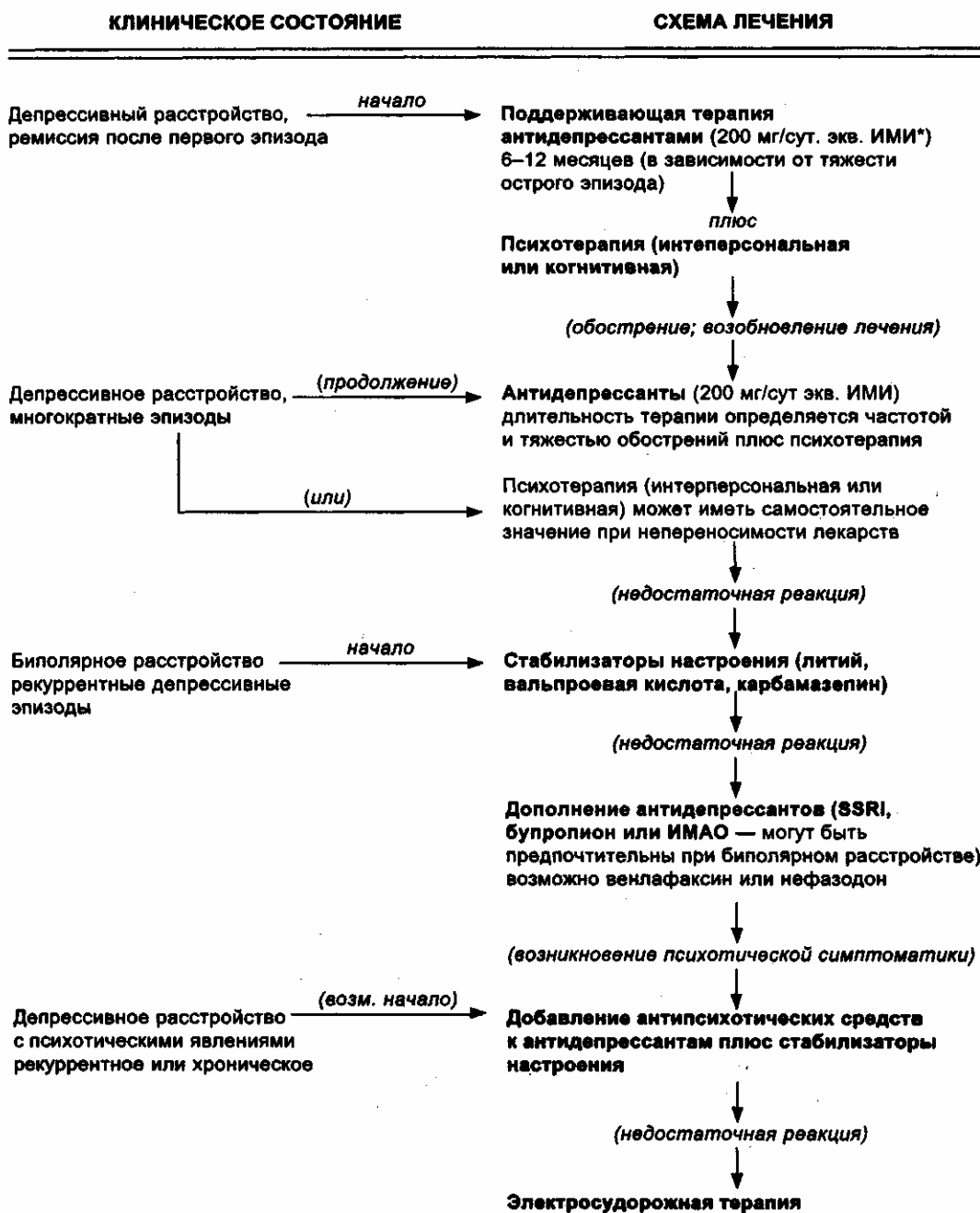
ЛИТИЙ

У больных с депрессивным состоянием в рамках биполярного расстройства препараты лития (в сочетании с антидепрессантами или без них) являются средством выбора для проведения поддерживающего лечения. Альтернативой этому выбору могут служить карбамазепин и вальпроаты (см. разд. "Поддерживающее и профилактическое лечение" гл. 10). Поддерживающее лечение литием может быть также эффективным в предотвращении обострений у больных с униполярной депрессией (см. табл. 7.22).

Таблица 7.22.

Сравнительная эффективность лития и плацебо: поддерживающая терапия (рекуррентная униполярная депрессия)

Число исследований	Число больных	Обострение при применении лития, %	Обострений при применении плацебо, %	Различия, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
	287	41	75	34	34,7	3x10 ⁻



* ИМИ — имипрамин.

Рис. 7.2. Схема выбора поддерживающего лечения для рекуррентных депрессивных расстройств

Souza и Goodwill (1991), оценивая профилактическое значение лития, объединили данные как контролируемых, так и неконтролируемых исследований эффективности лития при назначении его сроком от трех месяцев до пяти лет [22]. По данным восьми контролируемых исследований у 263 больных, страдающих униполярным депрессивным расстройством, эффективность лития была значительно выше, чем плацебо. Незначительная тенденция в пользу лития отмечалась при его сопоставлении в качестве средства профилактического лечения с другими антидепрессивными препаратами. В двух исследованиях указывалось на преимущество в профилактической эффективности комбинации лития и имипрамина по отношению к монотерапии литием ($p < 0,02$).

В одном раннем исследовании показано, что совокупная вероятность обострения в течение двух лет у 40 больных униполярным депрессивным расстройством составила при применении лития 0,08, а без него — 0,58 [23]. В ходе этого исследования был сделан вывод о ценности лития как профилактического средства при униполярном депрессивном расстройстве в отличие от его малой эффективности как средства для лечения острого депрессивного состояния.

ПСИХОТЕРАПИЯ

Как уже отмечалось, согласно данным Frank и др., применение интерперсональной психотерапии как в комбинации с плацебо, так и в комбинации с имипрамином не влияет на вероятность возникновения обострений [1, 2]. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований 1974 г., в которых был сделан вывод о неэффективности психотерапии в плане предотвращения обострения депрессии, несмотря на положительную роль в улучшении социальной адаптации больных [24]. Эти данные указывают, что различные виды терапии создают оптимальные лечебные условия для некоторых больных с депрессивными расстройствами, хотя они и направлены на выполнение различных задач. Такой подход противоположен старым взглядам, противопоставляющим психотерапию и медикаментозное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные данные о поддерживающем лечении депрессивных расстройств позволяют сделать два основных вывода. Первое — это заболевание по своей природе часто является рекуррентным. Второе — антидепрессанты (в дозировках, сопоставимых с принятыми при лечении острых состояний) в сочетании с психотерапией или без нее могут иметь положительное значение в долгосрочной перспективе. На рис. 7.2 мы предлагаем наши рекомендации по выбору профилактического лечения, которые как для лечения острых состояний, так и для поддерживающей терапии совпадают с правилами Американской ассоциации психиатров по лечению депрессивных расстройств у больных зрелого возраста [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1093–1099.
2. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:769–773.
3. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry. II. Affective disorders. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1–13.
4. Montgomery SA, Dufour H, Brion S, et al. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (Suppl 3): 69–76.
5. Eric L A prospective, double-blind, comparative, multicentre study of paroxetine and placebo in preventing recurrent major depressive episodes [Abstract]. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (Suppl 11): 254S–255S.
6. Entsuah R, Rudolph R, Dervian A, et al. A low relapse rate confirms the long-term efficacy of ven-lafaxine in the treatment of major depression [Abstract]. Abstracts of Panels and Posters, Poster Session II. ACNP Meeting, Hawaii, Dec. 1993; 129.
7. Anton S, Robinson D, Roberts D, et al. Long-term

treatment with nefazodone.
Psychopharmacol Bull 1994; 30:165-169.

8. Robinson D, Lerfald SC, Binnett B, et al. Continuation and maintenance treatment of major de-

- pression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind placebo-controlled study. **Psychopharmacol Bull** 1991; 27: 31-40.
9. Bremner JD, Smith WT. Org 3770 vs. amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *Eur J Psychiatry* 1996; 10(1): 5-15.
 10. Mindham RHS, Howland C, Shepherd M. An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Psychol Med* 1973; 3: 5-17.
 11. Georgotas A, McCue RE. Relapse of depressed patients after effective continuation therapy. *J Affective Disorders* 1989; 17:159-164.
 12. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB. A placebo controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 783-786.
 13. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, et al. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1065-1069.
 14. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1096-1104.
 15. Coppen A, Montgomery SA, Gupta RK., Bailey JE. A double-blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders. *Br J Psychiatry* 1976; 128:479-485.
 16. Coppen A, Ghose K, Rama Rao VA, Bailey J, Peet M. Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 206-210.
 17. Bialos D, Giller E, Jatlow P, Docherty J, Harkness L. Recurrence of depression after discontinuation of long-term amitriptyline treatment. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 325-329.
 18. Coppen A, Gupta R, Montgomery S, Bailey J. A double blind comparison of lithium carbonate and Ludiomil in the prophylaxis of unipolar affective illness. *Pharmacopsychiatry* 1976; 9:94-99.
 19. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, et al. Lithium and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II depression: a prospective, placebo-controlled comparison. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17:142-144.
 20. Stein MK, Rickels K, Weise CC. Maintenance therapy with amitriptyline: a controlled trial. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 370-371.
 21. Kay DWK, Fahy Y, Garside RF. A seven-month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 667-671.
 22. Souza FGM, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 158:666-675.
 23. Souza FGM, Mander AJ, Goodwin GM. The efficacy of lithium in prophylaxis of unipolar depression: evidence from its discontinuation. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 718-722.
 24. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986; 143: 18-23.
 25. American Psychiatric Association. Practice guidelines for MDD in adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150(Suppl4):1-26.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Трициклические антидепрессанты — фармакологически достаточно сложные образования. Они медленно, но полностью всасываются в тонком кишечнике, включаются в порталный кровоток и проходят через печень (с достаточно значительным уровнем первичного метаболизма — 40-70%), а затем включаются в общий кровоток, где и осуществляется дистри-

буция. У этих веществ большой объем распределения, они являются высоко липофильными и обладают свойством интенсивно связываться (75-95%) с белковыми комплексами. Период полувыведения колеблется от 16 до 126 часов. Обмен ТЦА в печени осуществляется тремя путями:

- N-деметилованием.
- N-окислением.
- Ароматическим гидроксильрованием.

Обычное соотношение между изначальным веществом и деметилированным метаболитом в состоянии устойчивой концентрации в крови составляет от 0,47 до 0,70 для имипрамина/дезипрамина и от 0,83 до 1,16 для амитриптилина/нортриптилина. Эти типичные соотношения могут быть использованы для определения острой передозировки, при которой данное соотношение увеличивается.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАТЕЙКА СЕРОТОНИНА

Все представители этого класса имеют достаточно одинаковые фармакодинамические свойства, но различаются по фармакокинетическим [1]. Клинически наиболее значимыми различиями ЯВЛЯЮТСЯ:

- Период полувыведения.
- Линейная или нелинейная фармакотнетика.
- Возрастные и половые различия уровней концентрации препарата в плазме крови.

Все SSRI (за исключением флуоксетина) имеют период полувыведения 15-30 ч. Флуоксетин и его активный метаболит норфлуоксетин имеют период полувыведения 2-4 и 7-15 дней соответственно. При таком периоде полувыведения необходимо несколько недель для достижения состояния устойчивой концентрации и соответственно такой же период для полного выведения препарата из организма при прекращении лечения. Иными словами, максимальный клинический эффект препарата может проявиться через несколько недель после начала его приема и длиться достаточно продолжительное время после прекращения его назначения. Это необходимо учитывать при изменении дозировки препарата или переключении на другое лекарственное средство. Пароксетин и флуоксетин имеют нелинейную фармакокинетику, что означает непропорционально высокое нарастание уровня концентрации этих препаратов в крови при повышении дозировок. Флувоксамин имеет слабо выраженную нелинейную фармакокинетику, а циталопрам и сертралин отличаются линейной фармакокинетикой. Поэтому даже незначительное

увеличение дозировки флуоксетина и пароксетина ведет к непропорционально выраженному клиническому действию, которое связано с уровнем концентрации препарата в крови, что в равной степени относится и к проявлению побочного действия.

На уровень концентрации пароксетина в большей степени, чем у других SSRI, влияет возраст больного. У больных, старше 65 лет, соматически благополучных, уровень его концентрации может быть на 50-100% выше, чем у больных более молодого возраста. Ограниченные данные указывают на возможность существования таких же возрастных влияний и на концентрацию в крови флуоксетина. **Возрастные отличия в уровнях концентрации различных SSRI имеют большое значение, потому что больные пожилого возраста часто принимают комплексные медикаментозные назначения, а действие конкретного SSRI на определенные ферменты системы цитохром P450 зависит от концентрации препарата.**

Уровень концентрации флувоксамина в крови не зависит от возрастных особенностей больного, но зато у женщин концентрация всегда на 40-50% выше, чем у мужчин. Уровень концентрации сертралина у мужчин юношеского возраста на 35% ниже, чем у молодых женщин и у людей пожилого возраста. Возрастные или половые особенности не влияют на уровень концентрации флуоксетина в крови.

ВЕНЛАФАКСИН

Превращение венлафаксина в активный метаболит 0-дисметилвенлафаксин (ОДВ) зависит от фермента CYP 2D6 [2, 3]. Дальнейшее выведение ОДВ зависит от фермента CYP 3A3/4. Период полувыведения венлафаксина и ОДВ составляет приблизительно 5 и 11 ч соответственно. Фармакологический профиль венлафаксина и ОДВ практически одинаков, а клиническая реакция больного на препарат зависит в равной степени от обоих соединений [4]. 11-часовой период полувыведения ОДВ соответствует тому, что эффективное действие венлафаксина предполагает двукратный прием препарата в течение суток.

Сумма концентраций этих двух соединений в крови, по всей видимости, более важна, чем их соотношение. Так, недостаточность фермента CYP 2D6 практически не сказывается на клинических проявлениях действия венлафаксина, так как повышение концентрации препарата компенсируется снижением уровня ОДВ, в результате чего суммарное значение концентрации остается неизменным. Подавление же фермента CYP 3A3/4 может приводить к существенному увеличению уровней концентрации венлафаксина и ОДВ, в результате чего побочные явления возникают более часто или усиливается степень их выраженности.

НЕФАЗОДОН И ТРАЗОДОН

Эти препараты обладают достаточно сложной фармакокинетикой [5-7]. Нефазодон в этом смысле изучен несколько лучше, чем тразодон. Оба исходных лекарственных средства имеют короткий период полувыведения (4 ч) и с помощью фермента CYP 3A3/4 превращаются в активный метаболит мета-хлорфенилпипера-зин (мХФП), который имеет фармакологический профиль, отличный от такового у нефазодона и тразодона. Этот метаболит является 5-HT₂c агонистом и, в отличие от исходных веществ, может вызывать явления тревоги при самостоятельном назначении [8, 9]. Таким образом, значительный сдвиг в соотношении мХФП к исходному лекарственному средству в сторону первого может парадоксально вызывать тревогу и беспокойство вместо ожидаемого седативного эффекта и уменьшения этих признаков. Процесс выведение мХФП из организма зависит от энзима CYP 2D6. Сдвиг соотношения концентраций в сторону преобладания активного метаболита может возникнуть как следствие недостаточности этого фермента, которая может иметь наследственное происхождение или стать результатом лекарственного взаимодействия. Так, увеличение содержания метаболита в организме может произойти при резком переключении назначений с флуоксетина на нефазодон, что клинически проявится в неожиданном отрицательном реагировании на антидепрессивную терапию.

Нефазодон, в отличие от тразодона, образует также два других метаболита — гидроксинефазодон и триазолодион [10], фармакологический профиль которых сходен с профилем нефазодона. Следовательно, общая клиническая реакция состояния больного на назначение нефазодона в равной степени зависит также от активности этих метаболитов. Один из них — гидроксинефазодон — не уступает в активности исходному веществу и имеет такой же период полувыведения. Второй метаболит — триазолодион, менее активен, но его свойство накапливаться в организме в 10 раз выше, чем у нефазодона в связи с длительным периодом полувыведения (18-33 ч). Следовательно, он может оказывать не менее важное клиническое действие, чем другие родственные соединения.

Фармакокинетика нефазодона носит нелинейный характер [5,11]. При дозировке нефазодона в 200 мг/сут его биодоступность составляет только 20% вследствие значительного объема первичного метаболизма. Однако при дозировке в 400 мг/сут наступает ощутимое подавление эффекта первичного метаболизма за счет активности энзима CYP 3A/4, в результате чего увеличивается биодоступность препарата. Поэтому клиническая реакция на этот препарат нелинейно зависит от дозировки.

БУПРОПИОН

Фармакокинетические свойства бупропиона изучены недостаточно [6, 12]. Исходное вещество имеет период полураспада 8-10 ч и при окислении образует три активных метаболита:

- Шдроксибупропион.
- Тригидробупропион.
- Эритрогидробупропион.

Все эти метаболиты имеют период полувыведения 24 ч и более и поэтому могут накапливаться в большей степени, чем исходное вещество. Доклинические исследования показали, что эти метаболиты являются фармакологически активными. Клиническое воплощение этой активности было проверено в ходе одного небольшого исследования, которое продемонстрировало, что результаты лечения были хуже у

больных с более высоким уровнем концентрации в крови этих метаболитов [13]. СУР ферменты, которые отвечают за процесс обмена бупропиона и его метаболитов, к настоящему времени еще не определены. До сих пор не известно, связано ли столь большое индивидуальное различие в уровнях концентрации бупропиона и его метаболитов с известными проявлениями наследственного полиморфизма (например, в функции СУР 2C19, СУР 2D6) и коррелируют ли соответственно эти генетические факторы с риском возникновения судорожных приступов при проведении терапии бупропионом. По этой же причине остается неизвестным, будет ли дополнительное назначение препаратов, действующих на определенные СУР ферменты (например, карбамазепин), влиять на клиренс бупропиона и его метаболитов и тем самым изменять клиническую эффективность и безопасность препарата [12].

МИРТАЗАПИН

Период полувыведения миртазапина составляет 20-40 ч [14]. Его выведение зависит от обязательного процесса биотрансформации с участием СУР ферментов. Тэи СУР фермента — СУР 1A2, СУР 2D6 и СУР 3A3/4 — в равной степени участвуют в процессе биотрансформации миртазапина [15]. Около 25% миртазапина выводится также в процессе II фазы реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Миртазапин отличается линейной фармакокинетикой при клинически применимых дозировках. Это предполагает, что миртазапин не угнетает три СУР фермента, которые отвечают за процесс его биотрансформации. Подобное заключение подтверждается исследованиями *in vitro*, в которых миртазапин проявлял себя как слабый ингибитор СУР ферментов [16]. Таким образом, назначение миртазапина в дополнение к другим психотропным препаратам не должно влиять на процесс выведения последнего, возможно, зависящий от СУР ферментов. Тем не менее для окончательных выводов необходимо проведение соответственно спланированных исследований применения миртазапина *in vivo*, при которых можно оценить его влияние на субстрат этих ферментов.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Информация о фармакокинетике традиционных ИМАО (например, фенелзин, транилципромин) достаточно ограничена [6]. Такие данные, вероятно, менее значимы, чем для других антидепрессантов, поскольку ИМАО трансформируются с помощью своего же механизма действия (необратимое ингибирование МАО при ковалентном связывании препарата с ферментом). Именно поэтому, несмотря на короткий период полувыведения (2-4 ч) действие препарата более продолжительно в связи с инактивацией ферментной системы. На биодоступность и соответственно на эффективность ИМАО может влиять приобретенное или наследственное изменение процесса первичного метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors, 1st ed. Caddo, OKI-Professional Communications, 1996.
2. Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. J Clin Psychiatry 1992; 53 (Suppl 9): 5-18.
3. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of ven-lafaxine and its active O-desmethyl metabolite. J Clin Pharmacol 1992; 32: 716-724.
4. Haskins JT, Moyer JA, Muth EA, Sigg EB. DMI, WY-45,030, WY-45,881 and cirmadol inhibit locus coeruleus neuronal activity. Eur J Pharmacol 1985; 115:139-146.
5. Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, Rickels K, Smith WT. Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression. JAMA 1983; 249: 3057-3064.
6. Preskorn S. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54 (Suppl 9): 14-34.
7. Preskorn S. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nefazodone. Wallingford Academy Meeting, London, England, April 1993.
8. Caccia S, Ballabio M, Samanin R, et al. (-)-m-Chlo-rophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist,

is a metabolite of trazodone. **J**
Pharm Pharmacol
1981; 33:477-478.

9. Kahn R, Asiris G, Wetzler S, et al. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology* 1988; 96: 360-364.
10. Mayol R, Cole C, Luke G, et al. Characterization of the metabolites of the antidepressant drug ne-fazodone in human urine and plasma. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 304-311.
11. Kaul S, Shukla UA, Barbhuiya R. Nonlinear pharmacokinetics of nefazodone after escalating single and multiple oral doses. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 830-839.
12. Preskorn S. Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:637-643.
13. Golden R, DeVane C, Laizure S, et al. Bupropion in depression: the role of metabolites in clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 45:145-149.
14. Timmer C, Voortman G, Delbressin L. Pharmacokinetic profile of mirtazapine. *European Neuropsychopharmacology* 1996; 6 (Suppl 3): 41.
15. Verhoeven CHJ, Vos RME, Bogaards JP. Characterization and inhibition of human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of mirtazapine. Presentation at International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations. July 21-24, 1996; UCLA.
16. Delbressin LP, Preskorn S, Horst D. Characterization and inhibition of P450 enzymes involved in the metabolism of mirtazapine. In: New Research Program and Abstracts of the 150th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, 1997; San Diego, CA.

Лекарственный мониторинг

Принцип использования лекарственного мониторинга (ЛМ), как было показано в гл. 1 и 3, основывается на взаимоотношении между уровнем концентрации лекарственного вещества и величиной клинического эффекта. Впервые этот принцип был сформулирован при исследованиях с фиксированными дозировками препаратов, в которых определялись средние значения соотношения между дозировкой препарата и величиной клинической реакции в определенной группе больных. Однако результаты этих исследований не учитывали возможных индивидуальных различий в уровнях концентрации лекарственного средства в крови у отдельных больных при одинаковой дозе одного и того же препарата.

По существу, ЛМ является средством определения индивидуальных физиологических особенностей больного по выведению лекарственного вещества из организма. Взаимоотношение между уровнем устойчивой концентрации лекарственного вещества в крови, дозиро-

вой и скоростью его выведения из организма выражается следующим уравнением:

$$\frac{\text{Уровень концентрации лекарственного средства в плазме крови}}{\text{Уровень дозировки}} = \frac{\text{Скорость выведения лекарства из организма}}{\text{Уровень дозировки}}$$

Врач может оценить скорость выведения лекарства, разделив значение уровня концентрации препарата в крови на величину суточной дозировки препарата.

Например, при применении ТЦА больные могут быть подразделены на три группы [1]. Большинство (т. е. более чем 90%) имеют "нормальный" интенсивный уровень метаболизма, составляющий 0,5-1,5 нг/мл/(мг/сут). Меньшая группа больных (т. е. 5-10%), имеющая наследственную недостаточность в энзиме CYP 2D6, отличается низким уровнем метаболизма 4,0-6,0 нг/мл/(мг/сут). И еще меньшая группа больных (т. е. 0,5%) отличается "сверхбыстрым"

уровнем метаболизма ТЦА — 0,5 нг/мл/(мг/сут). Существует линейная зависимость между дозировкой и уровнем концентрации препарата в крови (т. е. линейная фармакокинетика или фармакокинетика первого порядка) у больных первых двух групп (т. е. с "нормальным" и "сверхбыстрым" уровнем метаболизма). У больных этих групп после определения уровня выведения препарата с помощью ЛМ, можно вычислить, согласно выше приведенному уравнению, суточную дозировку препарата, необходимую для достижения определенного уровня его концентрации в крови. В последней группе больных (т. е. с низким уровнем метаболизма) ТЦА имеют нелинейную фармакокинетическую (т. е. непропорциональное увеличение уровня концентрации лекарственного средства в крови при увеличении дозировки) в связи с недостаточностью фермента GYP 2D6 и соответствующим использованием в процессе метаболизма энзимов с меньшей аффинностью.

Таким образом, ЛМ дает возможность врачу рационально корректировать дозировки препаратов в целях компенсации индивидуальных различий в скорости выведения их из организма больного. Это и является практическим воплощением принципа взаимоотношения между уровнем концентрации лекарственного вещества и величиной клинического эффекта, при котором учитываются индивидуальные различия в выведении препарата. Можно утверждать, что ЛМ является шагом вперед по отношению к традиционному, но малоэффективному и часто ошибочному способу подбора дозировки препарата, основанному на оценке клинической реакции.

Значение лекарственного мониторинга для выбора дозировки антидепрессантов может быть различным - от установленного стандарта для ТЦА до возможного, по усмотрению врача, лабораторного теста при назначении большинства препаратов новых поколений. Это связано в первую очередь с токсическими свойствами различных классов антидепрессантов. ЛМ очень важен для безопасного применения ТЦА в связи с тем, что эти препараты имеют очень узкий терапевтический индекс, и тем, что у многих больных

отмечаются выраженные индивидуальные различия в скорости их выведения. Эти обстоятельства могут привести к тому, что у больных с низким уровнем метаболизма при обычных дозировках препаратов могут развиваться признаки тяжелого отравления. В отличие от ТЦА, большинство новых антидепрессантов имеют широкий терапевтический индекс, при котором не возникает опасений по поводу возможного токсического эффекта. В случае с новыми антидепрессантами лекарственный мониторинг используется для повышения эффективности их применения. В этом разделе мы рассмотрим различные аспекты взаимоотношения между уровнем концентрации препаратов и клинической реакцией больного на их применение.

УРОВЕНЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТЦА В КРОВИ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА АНТИДЕПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Взаимоотношение между концентрацией лекарства и клинической антидепрессивной реакцией изучалось для следующих препаратов:

- Нортриптилина.
- Дезипрамина.
- Амиптиптилина.
- Имипрамина.

Реггу и др. (1987) обобщили имеющиеся литературные данные в отношении ТЦА, используя регрессионный анализ [2]. Ниже мы обсудим результаты этой работы.

Нортриптилин. Исследования показали, что оптимальный диапазон концентрации препарата составляет 50-150 (170) нг/мл. В рамках этого диапазона у 70% больных истинным депрессивным расстройством формируется полная ремиссия (окончательная оценка по шкале Гамильтона составляет 6 единиц) по сравнению с 29% больных, имевших уровень концентрации препарата за пределами этого диапазона. Кстати, частота положительных реакций у больных была выше в нижней части этого диапазона. Данное наблюдение имеет отношение к часто

задаваемому врачами вопросу: "Если моему больному стало уже лучше при концентрации препарата, не достигающей середины рекомендуемого диапазона, то почему я должен дальше повышать дозировку препарата?". В этих случаях мы рекомендуем дополнительное назначение лития, а не обязательное дальнейшее повышение дозировки препарата. Если же врач желает изменить дозировку препарата, то, согласно имеющимся данным, наилучшим решением будет как раз незначительное уменьшение дозировки, а не ее увеличение.

Дезипрамин. Согласно проведенному анализу, терапевтический диапазон для дезипрамина был около И 0-160 нг/мл. В рамках этого диапазона частота случаев формирования ремиссии составила 59%, вне его — 20%.

Амитриптилин. Результаты исследования этого третичного трициклического амина были достаточно надежны в плане оценки его токсического действия и менее убедительны в отношении его клинической эффективности. Определение оптимального диапазона этого препарата может основываться как на показателях эффективности, так и на данных о его токсическом действии на ЦНС и сердечно-сосудистую систему, а также на частоте прекращения лечения больными в связи с возникновением непереносимых побочных явлений. Во всех этих случаях можно обнаружить связь с уровнем концентрации препарата в крови. С учетом этого, оптимальный диапазон для терапии амитриптилином 80-150 нг/мл. В плане клинической эффективности было показано, что частота формирования ремиссии в пределах указанного диапазона составила 48%, вне его — 29%. Вопросы безопасности его применения в соотношении с уровнем концентрации в крови мы обсудим ниже в этом разделе.

Имипрамин. Нарастающая криволинейная зависимость между концентрацией имипрамина и антидепрессивной клинической реакцией у больных детского возраста была описана Pres-korn и др. [3]. У больных зрелого возраста такой криволинейной зависимости обнаружено не было, но при этом можно было говорить о пороговом значении концентрации препарата в плане проявления терапевтического ответа.

Данные анализа, проведенного Репгу, показывают, что верхняя граница оптимального терапевтического эффекта имипрамина совпадала с порогом возникновения проявлений его токсического действия на ЦНС и сердце. Таким образом, в отличие от других ТЦА, пределы терапевтического диапазона имипрамина определялись не столько изменением его эффективности, сколько выраженностью токсического действия. Порогом терапевтической эффективности было предложено считать величину концентрации препарата в 265 нг/мл. Частота формирования ремиссий выше этого порога составила 42%, ниже — 15%.

Мы отчасти не согласны с анализом Репгу. По нашему мнению, понятие порога терапевтической эффективности в большей степени относится к дезипрамину и амитриптилину. Но эта разница в толковании особого практического значения не имеет. При уровне концентрации препарата в крови ниже значения терапевтического порога (или терапевтического окна) можно говорить о несоблюдении больным терапевтического режима или об ускоренном метаболизме у данного больного. Соответственно, необходимо изменить отношение больного к лечению или увеличить дозировку препарата. Можно рекомендовать увеличение дозировки в тех случаях, когда клинически отсутствует терапевтическая реакция и проявления побочных эффектов терапии незначительны, в этих случаях уровень концентрации препарата в крови равняется или слегка выше порогового значения (или нижней части терапевтического окна). В случае, когда отсутствие клинической реакции сочетается с высоким уровнем концентрации препарата в крови, мы предлагаем перевести больного на назначения другого препарата, дополнительно использовать назначение лития или тиреоидное потенцирование, или снизить используемую дозировку того же препарата. У больных с уровнем концентрации препарата выше обычного терапевтического диапазона следует опасаться проявлений токсического действия, что предотвращается снижением дозировки.

Репгу высказал предположение, что отсутствию клинической реакции на проводимую

терапию соответствует слишком высокий уровень концентрации препарата. Если бы пороговая модель отвечала действительности, то мы бы опасались даже незначительного превышения порогового уровня концентрации препарата, вызывающего появление побочных признаков, и, вероятно, поменяли ли бы вид назначаемых антидепрессантов. Другие в этой ситуации рекомендуют пробное снижение дозировки сроком на неделю.

В итоге можно сделать вывод о положительном значении лекарственного мониторинга в случае его рутинного использования (хотя бы однократно) при назначении этих четырех трициклических антидепрессантов в рамках терапии депрессивного расстройства. Для трех из этих препаратов существуют данные о том, что соблюдение оптимальных уровней концентрации при их назначении соответствует большей вероятности формирования полной ремиссии после первых четырех недель лечения. **Клинически это означает 1,7-3-кратное увеличение клинической реакции на назначения трициклических антидепрессантов в случае, если их концентрация в крови депрессивного больного соответствует оптимальному уровню [2].**

Использование лекарственного мониторинга в целях повышения безопасности применения трициклических антидепрессантов

Использование ЛМ изучалось также в плане повышения безопасности применения ТЦА и возможности предупреждения токсического действия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему, а также других неотложных состояний.

Токсическое действие на центральную нервную систему

Установлено, что токсическое действие на ЦНС зависит от уровня концентрации ТЦА в плазме крови. Частота возникновения делириозных расстройств, вызванных применением ТЦА в дозировках 300-450 мг/сут (без соответствующего приспособления дозировки под контро-

лем ЛМ), составляет среди стационарных больных 1,5-13,3% (в среднем 6%) [4]. Первоначально подспудно могут развиваться признаки, напоминающие проявления депрессивного расстройства, по поводу которого и назначались антидепрессанты [5]. *Усиление аффективной симптоматики* (например, ухудшение настроения, невнимательность, ограничение социальных контактов, признаки летаргии) может оказаться ранним предупреждением о нарастающем центральном токсическом эффекте. Следующими развиваются *двигательные расстройства* (тремор и атаксия), а затем могут развиваться *психотические симптомы* (например, нарушения мышления, бредовые идеи и галлюцинации). Все эти признаки могут привести врача к ошибочному выводу об ухудшении депрессивного состояния, о необходимости повышения дозировки ТЦА и дополнительного назначения антипсихотических препаратов. Последние, в свою очередь, подавляют метаболизм антидепрессантов и вызывают повышение уровня концентрации, приводя к дальнейшему нарастанию центрального токсического эффекта. Последней стадией в развитии интоксикационного синдрома, вызванного действием трициклических антидепрессантов, являются признаки расстроенного сознания (например, нарушения памяти, ажитация, дезориентировка и растерянность) и/или судорожные приступы. Использование ЛМ позволяет вовремя обнаружить замедление метаболизма у тех больных, которые подвергаются наибольшему риску развития подобной патологии.

Preskorn и Jerkovich (1990), используя мета-анализ, показали, что токсическое действие ТЦА на центральную нервную систему зависит от концентрации препаратов в крови [4]. При превышении уровня концентрации ТЦА в крови выше 300 нг/мл риск развития токсического эффекта повышается в 13 раз, а свыше уровня 450 нг/мл — в 37 раз. Интересно, что периферические антихолинергические явления (например, расстройство зрения, сухость во рту, запоры) как симптомы выраженной интоксикации наблюдаются только в 8% случаев от общего количества больных, у которых отмечаются признаки

токсического действия трициклических антидепрессантов.

При концентрации ТЦА до 250 нг/мл редко возникают побочные явления со стороны ЦНС у депрессивных больных без какой-либо органической патологии. Однако при превышении этого порога у больных появляются асимптоматические, неспецифические изменения на электроэнцефалограмме [6]. При уровне концентрации свыше 450 нг/мл возрастает риск развития расстройств сознания и судорожных явлений [7].

Судорожная реакция, вызванная действием ТЦА, обычно возникает как однократный генерализованный приступ, не сопровождающийся продромальными симптомами. Частота появления судорожных приступов при назначении стандартных дозировок препаратов у больных без сопутствующей эпилептической патологии оценивается в 0,5% [8]. При оценке восьми случаев судорожных приступов, вызванных действием ТЦА, в течение стандартной химиотерапии ни у одного больного не выявлялось никаких дополнительных факторов риска, кроме высокого уровня концентрации препаратов в крови при среднем значении 734 ± 249 нг/мл [7]. Аналогично, Тамайо и др. сообщили о двух случаях судорожных приступов у больных на фоне лечения ТЦА, уровень концентрации которых составил 1209 ± 485 нг/мл [9].

Коматозный синдром, в отличие от судорожных приступов и делириозных расстройств сознания, редко развивается как осложнение терапии трициклическими антидепрессантами. Это объясняется медленным нарастанием токсических концентраций препаратов и своевременная отмена препаратов при появлении у больного признаков выраженной сомнолентности. Тем не менее оценка случаев острой передозировки трициклических антидепрессантов позволяет предположить, что порог концентрации препарата, необходимый для развития признаков коматозного расстройства, составляет 1000 нг/мл [10]. Следует учитывать, что при таких значениях концентрация препарата не является равновесной. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что центральное токсическое действие ТЦА зависит от уровня кон-

центрации препарата. Можно также указать на значение раннего выявления и предотвращение описанных осложнений.

Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему

Действие ТЦА на сердечно-сосудистую систему достаточно полно изучалось в ходе исследований *in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных [11]. Лекарственный мониторинг позволяет предотвратить ятрогенное кардиотоксическое действие, поскольку ТЦА влияют на внутрисердечную проводимость при уровне концентрации, выше верхнего уровня терапевтического порога.

Нарушения сердечной проводимости чаще возникают у больных с предрасположенностью к сердечным заболеваниям, однако они также могут возникнуть и у соматически благополучных больных при уровне концентрации антидепрессантов, превышающем терапевтический порог. При уровне концентрации ТЦА в 200 нг/мл обычно возникает асимптоматическое, клинически незначительное замедление проводимости в пучке Шса [12]. При уровне концентрации дезипрамина и имипрамина свыше 350 нг/мл у 70% соматически благополучных больных были обнаружены явления предсердие-желудочковой блокады I степени [13-14]. Данные о случаях передозировки ТЦА свидетельствуют, что тяжелая аритмия наступает при средней концентрации препарата в 1275 ± 290 нг/мл, а остановка сердца — 1700 ± 150 нг/мл [10]. Это кардиотоксическое действие может возникать и при меньших значениях концентрации препарата, когда она достигает равновесного состояния в крови, поскольку при острой передозировке не успевает установиться равновесие между концентрацией лекарственного вещества в крови и функциональной ткани.

Резюме

Комплексный анализ результатов терапевтических исследований позволяет лучше представить характер возникновения побочных влияний терапии трициклическими антидепрессантами на центральную нервную и сердечно-сосудис-

тую системы, связанный с уровнем концентрации препаратов в крови. Таким образом:

- Это побочное действие обычно не проявляется при обычных терапевтических концентрациях.
- Частота и тяжесть побочных эффектов увеличиваются по мере превышения терапевтически допустимого уровня концентрации препарата в крови.
- Эти токсические эффекты при высоких концентрациях препаратов могут стать причиной повышения заболеваемости и смертности среди больных, принимающих лечение антидепрессантами.
- Эти токсические эффекты могут в течение определенного времени носить *асимптоматический характер*, и обычный расспрос больного не всегда позволяет их выявить.
- У больных пожилого возраста оба типа токсического действия в большей степени соотносятся с левой частью кривой соотношения между концентрацией препарата в крови и клинической реакцией (см. гл. 3).

Внезапная смерть

В целом ряде случаев внезапной смерти больных ее причиной, по данным патологоанатомических исследований, стала внезапная остановка сердца, которая сочеталась с высоким уровнем содержания ТЦА в крови и тканях тела. Это подчеркивает важность применения лекарственного мониторинга при антидепрессивной терапии. Авторам к настоящему времени известно 20 случаев внезапной смерти, при которых причиной называлась острая передозировка трициклических антидепрессантов, однако результаты аутопсии не указывали при этом на причинную связь. Известны случаи судебных разбирательств, в ходе которых пытались доказать, что отказ от проведения ЛМ не позволил вовремя компенсировать опасные дозировки препаратов. Однако врачи должны иметь в виду, что изменение уровня концентрации лекарственных веществ в крови и тканях может наступать уже после смерти пациента. Поэтому требуется особая осторожность при трактовке результатов лечения исключительно на материале постмортальных аутопсий. Вполне возмож-

но, что случаи внезапной смерти больного могут только случайно совпадать со временем приема антидепрессантов. Все же обнаружение чрезмерно высокого уровня концентрации антидепрессантов при постмортальной аутопсии у больного без других явных причин смерти может стать основанием для серьезных юридических проблем, если врач не проводил лекарственный мониторинг хотя бы однократно в начале курса лечения.

Методики проведения лекарственного мониторинга

Терапия соматически благополучного больного начинается со стандартных дозировок ТЦА (например, 50-75 мг/сут нортриптилина). Спустя неделю у большинства больных формируется равновесная концентрация препарата в крови. Для того чтобы быть уверенным в полной абсорбции и распределении лекарственного вещества, забор крови производится спустя 10-12 ч после последнего приема. Большинство данных об оптимальных значениях концентрации препаратов были получены в аналогичных временных интервалах.

При невозможности проведения забора крови в обозначенное время, предпочтительнее это сделать позже, а не раньше этого срока, поскольку большинство ТЦА имеют период полувыведения около 24 ч. Практически разница в уровнях концентрации препарата спустя 10-12 ч и 16 ч не будет очень значительна.

Для нортриптилина существует методика определения дозировки, необходимой для достижения оптимальной концентрации в крови, по оценке однократного введения 25 мг препарата [16]. Значения достигнутых уровней концентрации препарата в крови по анализам крови, взятой спустя 24, 36 или 48 ч сопоставляются с номограммой с последующим вычислением необходимой для данного больного дозировки. Однако возможности применения этого подхода ограничены, так как ошибки в применении методики (например, несвоевременный забор крови) часто приводят к неправильному вычислению требуемой дозировки.

КЛИНИЧЕСКАЯ АНТИДЕПРЕССИВНАЯ РЕАКЦИЯ И УРОВЕНЬ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА

В связи с широким терапевтическим индексом SSRI вопрос безопасного их применения и обязательного лекарственного мониторинга не является столь актуальным, как в случае с ТЦА. Типичные побочные явления при использовании SSRI (например, тошнота) могут усиливаться при увеличении дозировки, однако они никогда не будут представлять серьезной угрозы для жизни больного, и врач может чувствовать себя достаточно уверенно при повышении дозировок этих препаратов. Поэтому использование лекарственного мониторинга при назначении SSRI скорее определяется возможностью увеличения числа больных, у которых бы формировалась клинически оптимальная антидепрессивная реакция.

Соотношения терапевтической эффективности и уровня концентрации в плазме крови было изучено практически для всех антидепрессантов—SSRI. Однако четких корреляций между этими показателями обнаружено не было [17-24]. Те же отрицательные результаты были получены при проведении исследований с использованием фиксированных дозировок препаратов. Видимо, отрицательные результаты этих исследований связаны с тем, что они осуществлялись только в пределах плато на кривой соотношения между концентрацией препаратов в крови и клинической реакцией.

Экспериментальные данные подтверждают и объясняют полученные клинические данные. Было показано, что все серотонинергические антидепрессанты в обычных терапевтических дозировках вызывают подавление механизма обратного захвата серотонина на 70-80%, а дальнейшее наращивание дозировки препаратов лишь в незначительной степени дополняет этот эффект [25].

Может показаться, что использование лекарственного мониторинга бесполезно при назначении SSRI. Однако это не так, потому что в

процессе исследований с использованием фиксированных дозировок было показано, что клинический эффект при обычных дозировках препаратов равен или даже выше эффекта, производимого более высокими дозировками. Определенная концентрация препарата в крови, вызывающая положительную клиническую реакцию, соответствует минимально эффективной дозировке препарата. ЛМ может быть использован для выявления тех больных, у которых при этих дозировках уровень концентрации препарата в крови может быть или значительно выше (в связи с замедленным процессом выведения), или значительно ниже (в связи с ускоренным процессом выведения). У таких больных качество клинической реакции будет ниже оптимальной (т. е. при повышенном уровне метаболизма терапевтический эффект может быть низким, а при сниженном метаболизме — формируются выраженные побочные явления). Применение ЛМ позволит врачу в лучшей степени приспособить дозировки препаратов для компенсации этих различий в процессе клиренса. Однако имеющиеся к настоящему времени данные не позволяют с определенностью говорить о том, когда именно при назначении SSRI требуется применять ЛМ. Отсутствие данных об относительном числе больных, у которых не проявляется ожидаемый оптимальный терапевтический эффект при использовании стандартных дозировок серотонинергических препаратов, ставит под вопрос экономическую эффективность использования ЛМ в сравнении с существующими практическими схемами повышения дозировки, дополнительного назначения других препаратов или переключения на антидепрессанты других групп.

ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Венлафаксин

Существенных данных о значении ЛМ при применении этого антидепрессанта пока нет. Данные о соотношении между дозировкой препарата и клинической реакцией на него по типу восходящей кривой говорят о большой вероятности существования корреляции между уровнем концентрации препарата в крови и анти-

депрессивной реакцией. В настоящее время ведутся исследования взаимосвязи между уровнем концентрации венлафаксина и его активного метаболита в организме и их ингибирующим действием на систему обратного захвата серотонина и норадреналина. В целом рассуждения о применении ЛМ при назначении SSRI будут справедливы и в отношении венлафаксина.

Нефазодон и тразодон

Фармакокинетика этих двух фенилпиперазиновых препаратов делает применение ЛМ технически достаточно затруднительным. Короткий период полувыведения исходных веществ (4 ч) означает, что даже минимальные отклонения во времени забора крови вызовут значительные изменения в показателях концентрации препаратов в крови [26]. Дополнительные сложности связаны с наличием у этих препаратов нескольких активных метаболитов и то, что даже незначительные нарушения режима приема препаратов, имеющих нелинейную фармакокинетику, также вызовут значительные колебания их уровня концентрации в крови [27-29]. Спектр фармакологических свойств активных метаболитов этих препаратов очень неоднороден, и соответственно они по разному участвуют в формировании клинической реакции [30, 31]. Таким образом, очень трудно соотнести уровень концентрации отдельных метаболитов с особенностями клинического состояния. По этим причинам использование лекарственного мониторинга вряд ли будет иметь существенное клиническое значение при назначении нефазодона и тразодона.

Бупропион

Уровень концентрации бупропиона может иметь значительные индивидуальные различия, даже у соматически благополучных больных. Однако экспериментальные данные указывают на связь между уровнем устойчивой концентрации в 50-100 нг/мл и оптимальной клинической реакцией, тогда как более высокие уровни концентрации исходного вещества и его метаболитов ассоциируются с менее благоприятным терапевтическим результатом [32, 33].

При дозировке препарата в 450 мг/сут риск возникновения судорожных явлений оценива-

ется как 4 на 1000 больных, и при дальнейшем увеличении дозировки он возрастает экспоненциально [34]. Это наблюдение, а также перечисленные ниже данные свидетельствуют, что возникновение судорожных приступов как побочного действия бупропиона связано с уровнем концентрации препарата:

- Частота возникновения судорожных приступов зависит от *величины дозировки* препарата (и поэтому, вероятно, связана с уровнем концентрации препарата в крови).
- Судорожные приступы обычно возникают *в течение нескольких дней после изменения дозировки препарата и спустя несколько часов после последнего по времени его приема*, что предполагает возможное значение достижения пика концентрации препарата в механизме формирования этого осложнения.
- У больных со *сниженной массой тела* (например; больных с нервной анорексией) риск возникновения судорожных приступов значительно выше.

К сожалению, в ранних исследованиях соотношения дозировки бупропиона и судорожной активности не учитывались его три активных метаболита, у которых уровень концентрации в плазме крови может быть в 2-10 раз выше, чем у исходного вещества, что, возможно, означает первоочередное значение этих метаболитов в развитии судорожных явлений [35]. С учетом этого лекарственный мониторинг бупропиона имел бы большое значение для оценки соответствия назначений и предотвращения (или как минимум уменьшения риска) судорожных явлений. Однако недостаток соответствующих данных, в том числе и об оптимальном времени забора крови, не позволяет рекомендовать ЛМ для практического применения при терапии бупропионом. При проведении ЛМ у отдельных больных лабораторные данные должны содержать сведения о концентрации как исходного вещества, так и трех его активных метаболитов — гидроксидбупропиона, тригидробупропиона, эритрогидробупропиона.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Фенелзин испытывался как средство для лечения состояний тревоги, панических и обсессив-

но-компульсивных расстройств, а также как препарат для терапии типичных и атипичных депрессивных состояний. Антидепрессивная эффективность препарата коррелирует с подавлением активности фермента МАО на 80-85%. Исследования Ravaris, повторенные также авторами этой книги, указывают, что для ингибирования 80% МАО обычно необходима дозировка фенелзинфенелзина в 60 мг/сут [36, 37]. Оптимальный подбор дозировки препарата был бы возможен при проведении мониторинга уровня подавления МАО в тромбоцитах крови больного, однако данная методика не очень доступна ввиду дороговизны. Тем более, что ее распространение было бы весьма ограничено в связи с тем, что врачи сейчас редко прибегают к назначению ИМАО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует 4 возможных варианта взаимоотношений между уровнем концентрации препарата в крови и его эффективностью:

- *Отсутствие или слабая корреляция* между уровнем концентрации препарата в крови и терапевтическим ответом.
- *Существование порогового значения концентрации препарата для формирования терапевтической реакции*, когда концентрация препарата ниже определенного уровня не вызывает ответа, а выше этого уровня совпадает с высокой вероятностью положительной терапевтической реакции.
- *Существование порогового значения концентрации препарата для проявления токсического действия*, свыше которого потенциальное увеличение риска побочных явлений перевешивает значение потенциального повышения терапевтического эффекта.

Все эти взаимоотношения касаются циклических антидепрессантов. В связи с результатами ЛМ возможны следующие действия:

- *Уровень концентрации препарата в крови адекватен*, но клиническая реакция недостаточна: необходимо перейти на назначения другого препарата, или назначение дополнительного препарата, или электросудорожную

терапию (см. также разд. "Альтернативные схемы лечения" в этой главе).

- *Уровень концентрации препарата в крови низок* и клинический ответ недостаточен: *увеличение дозировки*.
- *Уровень концентрации препарата в крови высокий*, но клиническая реакция недостаточная или наблюдаются тяжелые побочные явления: *уменьшение дозировки или назначение другого препарата*.
- *Отсутствие клинической реакции в состоянии больного с ведущей обсессивно-компульсивной симптоматикой* при адекватном уровне концентрации препарата в крови: рассмотреть возможность назначения *кломипрамина* или SSRI (флуоксетин, сертралин, пароксетин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(Suppl 9): 14-34.
2. Perry PJ, Pfohl BM, Holstad SG. The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 381-392.
3. Preskorn S, Weller E, Hughes C, Weller R, Bolte K. Depression in prepubertal children: DST non-suppression predicts differential response to imipramine versus placebo. *Psychopharmacology Bull* 1987; 23: 128-133.
4. Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 88-94.
5. Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: a means of avoiding toxicity. *Psychopharmacol Bull* 1989; 7: 237-243.
6. Preskorn SH, Othmer S, Lai C, et al. Tricyclic antidepressants and delirium. *J Clin Psychiatry* 1982; 139:822-823.
7. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53.
8. Lowry MR, Dunner FJ.

Seizures during tricyclic therapy. *Am J Psychiatry* 1980; 127:1461-1462.

9. Tamayo M, deGatta F, Gutierrez JR, et al. High levels of tricyclic antidepressants in conventional therapy: determinant factors. *Int J Clin Pharma-col Ther Toxicol* 1988; 26 (10): 495-499-

10. Petit JM, Spiker DG, Ruwitch JF, et al. Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 47-51.
11. Preskorn SH, Irwin H. Toxicity of tricyclic anti-depressants: kinetics, mechanisms, intervention: a review. *Clin Psychiatry* 1982; 143:151-156.
12. Vohra J, Burrows G, Hunt D, et al. The effects of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. *Eur J Cardiol* 1975; 3:219-227.
13. Rudorfer MB, Young RG. Desipramine: cardiovascular effects and plasma levels. *Am J Psychiatry* 1980; 137:984-986.
14. Veith RC, Friedel RO, Bloom B, et al. Electrocardiogram changes and plasma desipramine levels during treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27: 796-802.
15. Preskorn SH, Weller E, Weller R, et al. Plasma levels of imipramine and adverse effects in children. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1332-1335.
16. Katz IR, Simpson GM, Jetanandoni V, et al. Steady-state pharmacokinetics of nortriptyline in the frail elderly. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2 (3): 229-236.
17. Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overo KF, Lingjaerde O. Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 553-557.
18. Dufour H, Bouchacourt M, Thermozy P, et al. Citalopram — a highly selective 5-HT reuptake inhibitor — in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 225-237.
19. Kelly M, Perry P, Holstad S, Garvey M. Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response. *Ther Drug Monit* 1989; 11:165-170.
20. Preskorn SH, Silkey B, Beber J, Dorey C. Antidepressant response and plasma concentrations of fluoxetine. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3 (2): 147-151.
21. Kasper S, Dotsch M, Vieira A, Kick H, Moller HJ. Plasma concentration of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 3:13-21.
22. Laursen AL, Mikkelsen PL, Rasmussen S, Fevre HP. Paroxetine in the treatment of depression — a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 249-255.
23. Tasker TCG, Kaye CM, Zussman BD, Link CG. Paroxetine plasma levels: lack of correlation with

- efficacy or adverse events. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:152-155.
24. Preskorn S, Harvey A. Biochemical and clinical dose-response curves with sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59 (2): 180.
 25. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors, 1st ed. Caddo, OK: Professional Communications, 1996.
 26. Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory (PDA) Committee. Washington, DC, July, 1993-
 27. Kaul S, Shukia UA, Barbhaiya R. Nonlinear pharmacokinetics of nefazodone after escalating single and multiple oral doses. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:830-839.
 28. Mayol R, Cole C, Luke G, et al. Characterization of the metabolites of the antidepressant drug nefazodone in human urine and plasma. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 304-311.
 29. Franc J, Duncan G, Farnen R, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of nefazodone and its metabolites in human plasma using laboratory robotics. *J Chromatogr Biomed Appl* 1991; 570:129-138.
 30. Maitre L, Baumann PA, Jaekel J, Waldmeier PC. 5-HT uptake inhibitors: psychopharmacological and neurobiochemical criteria of selectivity. In: Ho BT, Schoolar J, Usdin E, eds. *Serotonin in biological psychiatry*. New York: Raven Press, 1982; 229-246.
 31. Caccia S, Ballabio M, Samanin R, et al. (-)-m-Chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33:477-478.
 32. Preskorn SH. Antidepressant response and plasma concentrations of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(5): 137-139.
 33. Golden RN, DeVane CL, Laizure SC, et al. Bupropion in depression, II: The roles of metabolites in clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:145-149.
 34. Davidson J. **Seizures and bupropion: a review.** *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 256-261.
 35. Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH. Therapeutic drug monitoring of bupropion. *Am J Psychiatry* 1990; 147:12,1690-1691.
 36. Ravaris CL, Nies A, Robinson DS, et al. A multiple-dose, controlled study of phenelzine in depression-anxiety states. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 347-350.
 37. Bresnahan DB, Pandey GN, Janicak PG, Sharma R, Boshes RA. MAO inhibition and clinical response in depressed patients treated with phenelzine. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:47-50.

Альтернативные схемы лечения

ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ, РЕЗИСТЕНТНЫЕ К ТЕРАПИИ

На практике проблему депрессивных состояний, резистентных к терапии, осложняют две основные погрешности — **несоответствие диагноза и неадекватное лечение**. Согласно исследовательским данным, только незначительное число больных с первично диагностированным депрессивным состоянием (<15%) получает адекватное антидепрессивное лечение в смысле дозировки и продолжительности [1, 2]. Значительное число случаев "терапевтической резистентности" является на самом деле результатом неадекватности терапии (так называемая относительная резистентность). Например, в ходе исследования MacEwan и Remick (1988) 70% тех больных, которые были отнесены к категории терапевтически резистентных, достигли состояния полной ремиссии после адекватного лечения трициклическими антидепрессантами, ИМАО или электросудорожной терапией [3]. У больных, состояние которых при проведении традиционной антидепрессивной терапии в достаточной степени не изменилось, можно ожидать положительной реакции при назначении препаратов нового поколения (SSRI, венлафак-син, нефазодон), действие которых не обязательно совпадает с действием предыдущих видов антидепрессантов.

Guscott и Grof (1991) перечисляют ряд моментов, важных для понимания и преодоления устойчивости депрессивных состояний к терапии [4]:

- *Правильно ли выставлен диагноз* (неправильный диагноз как основного состояния, так и его разновидностей, таких как атипичное депрессивное состояние)?
- Нет ли у больного в клинической картине депрессии *психотических признаков*?
- Достаточно ли *адекватным было лечение* больного (величина дозировки и продолжительность терапии)?

- Не препятствовали ли *побочные явления* достижению адекватного уровня дозировки препарата?
- Соблюдал ли больной *рекомендуемый режим* приема препарата?
- Достаточно ли схема лечения была *продумана и последовательна*?
- Каким образом *оценивался результат*?
- Не было ли у больного *сопутствующей соматической или психической патологии* (например, токсикомания), которая могла влиять на терапевтическую реакцию?
- Существуют ли *другие факторы стационарного лечения* больного, которые могли бы влиять на результаты лечения?

Необходимо также опасаться, что отношение *врача* к своему больному может способствовать формированию терапевтической устойчивости, включая:

- *Избегание* больного (как проявление контр-трансфера).
- *Эмоциональная неуравновешенность* самого врача, которая может проявляться в дисфорическом реагировании, гневливости и недовольстве жалобами больного.
- Стремление врача к дополнительной диагностике или *пересмотру основного диагноза в сторону расстройства личности в рамках диагностической оси II*.

Guscott и Grof считают большую часть таких больных только *относительно устойчивыми к лечению*, так же, как больные с недиагностированными или недолеченными астматическими расстройствами в соматической практике. И так же, как и в случае с астматическими расстройствами, заболеваемость и смертность, ассоциируемые с депрессией, имеют тенденцию к увеличению во всем мире. Как ни странно, эти осложнения происходят в те же два десятилетия, когда наше понимание патофизиологии депрессивных расстройств значительно продвинулось вперед и когда правильно поставленный диагноз и интенсивная лекарственная те-

рапия обеспечивают более благоприятный прогноз, чем когда-либо при этих состояниях. Guscott и Grof рекомендуют с большей ответственностью относиться к схеме подбора (в плане ее рациональности и последовательности) адекватной терапии, так, как это осуществляют в соматической практике при лечении астмы, первичной гипертензии и ревматоидного артрита.

Клиническое состояние больных с непереносимостью гетероциклических антидепрессантов White и Simpson (1987) предлагают не считать терапевтически резистентной депрессией, так как применение антидепрессантов с другим профилем фармакологических свойств (например, SSRI) может привести к формированию признаков ремиссии [5]. Изредка прибегают к пробному применению другого гетероциклического антидепрессанта, отличающегося по своим биохимическим свойствам от первого. В заключение Paykel и др. (1987) подчеркивают, что в дополнение к фармакотерапии могут применяться другие лечебные воздействия, включая семейную и когнитивную психотерапию, социотерапию, которые часто являются полезными в ведении таких больных [6].

Необходимо также отметить, что выраженность депрессивной симптоматики может колебаться в течение определенного периода времени и дополнительное назначение второго антидепрессивного препарата может совпасть со временем такого улучшения. Достаточно сложно также составить гомогенную группу больных, устойчивых к определенному виду антидепрессивной терапии, потому что существует большое число различных комбинаций лекарственных средств, используемых при лечении депрессивных состояний.

Схемы лечения, используемые для преодоления терапевтической резистентности

Существует три основных варианта преодоления устойчивости к терапии [7]:

- При отсутствии терапевтической реакции *следует перейти к пробному назначению антидепрессантов других классов* (напри-

мер, с назначений гетероциклических антидепрессантов на назначения SSRI, венлафак-сина, нефазодона, мirtазапина или ИМАО). • При наличии частичной терапевтической реакции:

- Полученный эффект от применяемого препарата *потенцируют* дополнительным назначением лития, тиреоидного гормона (T_3) или антиконвульсантов (препаратами вальпроевой кислоты или карбамазепина); или
- Одновременно используют *два антидепрессанта различных классов* (например, гетероциклические антидепрессанты плюс ИМАО).

Мы вновь хотели бы подчеркнуть нежелательность использования комбинации ИМАО с SSRI, венлафаксином, нефазодоном или мirtа-запином.

Последовательный выбор антидепрессантов

Возможно, самая большая потребность в принятии решений в области антидепрессивной терапии возникает в связи с выбором дальнейших действий при недостаточном терапевтическом эффекте (или его отсутствии) после применения первого антидепрессанта. Действительно, в клинических испытаниях какого-либо антидепрессанта у 35-40% больных уменьшение выраженности клинического состояния не достигает и 50%, а у большинства больных не формируется картина полной ремиссии. Таким образом, эта проблема касается большинства больных, страдающих депрессивным расстройством.

Несмотря на свою актуальность, исследования в этой области очень разрозненны. Существующие работы на эту тему имеют существенные недостатки: незначительность выборки и методические ошибки, несоблюдение принципов слепого исследования и рандомизации, а также отсутствие адекватных контрольных групп.

В то время как многие врачи пробуют последовательно назначать больным с недостаточной терапевтической реакцией препараты одного и того же класса антидепрессантов

(например, серотонинергических антидепрессантов), мы рекомендуем переключение на антидепрессанты другого класса с другим предполагаемым механизмом действия. Мы полагаем, что в отсутствие строго научно обоснованных данных, это является более рациональной и, вероятно, более продуктивной стратегией. Имеющиеся свидетельства, что одни и те же больные могут по-разному реагировать на последовательные назначения разных серотонинергических антидепрессантов, получены в результате испытаний, которые имели серьезные методические недостатки. Самое обширное из этих исследований было клинически открытым и субсидировалось производителем второго SSRI, откровенно заинтересованным в доказательстве того, что препарат отличается большей эффективностью. Если производители желают поощрить практику переключения назначений в рамках одного класса препаратов, то они должны в первую очередь провести строгие исследования, подтверждающие целесообразность такого подхода.

Тактика дополнительного потенцирования

Согласно некоторым публикациям, значительные преимущества имеет методика потенцирования, такая как *добавление лития* к назначению стандартных антидепрессантов у больных, клиническое состояние которых отличалось терапевтической резистентностью или характеризовалось дополнительной психотической симптоматикой (особенно при биполярном расстройстве) [8,9]. Так, накоплены обширные клинические данные о том, что у многих больных, принимавших трициклические антидепрессанты, дополнительное назначение лития приводило к значительному улучшению клинического состояния, которое наступало достаточно быстро и даже на незначительных дополнительных дозировках препаратов лития. Результаты контролируемых испытаний подтверждают эти наблюдения, хотя и не выглядят столь впечатляюще. Все это говорит в пользу такого подхода при лечении больных с терапевтически резистентными депрессивными расстройствами. В одном из сообщений указыва-

12 „„

ется также на усиление терапевтической реакции при дополнительном назначении малых доз лития к SSRI [10]. Существуют также данные нескольких контролируемых исследований о потенцирующем эффекте, в частности у женщин, дополнительного назначения тиреоидного гормона T_3 , что способствовало формированию картины ремиссии.

И, наконец, врач, имеющий опыт применения трициклических антидепрессантов и ИМАО, а также знающий особенности их лекарственного взаимодействия и побочные симптомы, может использовать комбинацию этих препаратов. Так, дезипрамин не рекомендуется применять в комбинации с ИМАО, однако дополнительное назначение ИМАО к другим гетероциклическим антидепрессантам может оказаться высокоэффективным и безопасным при лечении определенных больных с явлениями терапевтической устойчивости или частичной терапевтической реакции. В этих случаях постепенное, медленное добавление ИМАО производят после установления дозировки гетероциклического препарата. **Никогда не следует пытаться назначать эту комбинацию в обратном порядке без соответствующего 2-недельного перерыва в назначениях.** Будет вполне оправданным также незначительное снижение дозировки гетероциклических антидепрессантов перед добавлением ИМАО. Примером может служить добавление фенелзина к амитриптилину, начиная с 15 мг/сут с последующим, при необходимости, еженедельным увеличением дозировки. Конечная дозировка ИМАО, используемого в комбинации с гетероциклическими препаратами, обычно может быть ниже, чем при монотерапии этими препаратами (например, 30-60 мг/сут). При прекращении комбинированного назначения препараты ИМАО отменяются первыми.

Схемы комбинированной терапии

Если у больного по-прежнему отмечается недостаточная реакция на проводимую терапию, то, согласно некоторым данным, полезными могут оказаться следующие схемы комбинированного лечения:

- Трициклические препараты плюс *SSRI* [11,12].
- Антидепрессанты плюс *бензодиазепины*.
- Антидепрессанты плюс *антипсихотические препараты*.
- Антидепрессанты плюс *психостимуляторы* (например, амфетамин, метилфенидат).
- Гетероциклические антидепрессанты, ИМАО или *SSRI* плюс *предшественники* (напр., L-триптофан, который в настоящее время снят с производства в связи с некоторыми побочными свойствами).
- *Литий* плюс *вальпроат* или *карбамазепин*.

Обычно монотерапия гетероциклическими препаратами или ингибиторами МАО недостаточна для лечения больных, страдающих *психотическим вариантом депрессивного состояния*. Таким больным требуется комбинированное назначение антидепрессанта с антипсихотическим препаратом или электросудорожной терапией. Существуют свидетельства, что в этих случаях с успехом может применяться монотерапия амоксапином, активный метаболит которого (8-гидроксиамоксапин) обладает антипсихотическими свойствами [13].

Депрессивные состояния в сочетании с приступами паники могут хорошо купироваться при комбинированном назначении антидепрессанта и анксиолитика или при монотерапии одним из *SSRI* (флуоксетин, сертралин или па-роксетин), которые помимо антидепрессивного действия могут обладать самостоятельными антипаническими свойствами.

Post и Kramlinger (1989) предложили использование комбинации *лития* и *карбамазепина* при лечении депрессивных больных с явлениями терапевтической резистентности [14]. Возможно, терапевтическое действие в этом случае связано с тем, что карбамазепин, имеющий трициклическую структуру, напоминающую структуру имипрамина, вызывает повышение чувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов по типу того, как это происходит в случае со стандартными препаратами (имипрамин). Сочетанное применение стабилизаторов настроения (литий, вальпроаты, карбамазепин) и антидепрессантов вызывает положительную терапевтическую реакцию у аффективных больных с быстрой сменой фаз

или со смешанными состояниями в рамках биполярного расстройства, значительно снижая при этом склонность к переключению с одной фазы на другую.

Альтернативные способы монотерапии

Основными альтернативными средствами монотерапии являются:

- Электросудорожная терапия.
- Литий.
- Вероятно, противосудорожное средство ламотриджин.
- Бупирон.
- Психостимуляторы.
- Стереотактическая хирургия.

Назначение электросудорожной терапии должно рассматриваться для наиболее тяжелых депрессивных состояний (т.е. тех, которые ассоциируются с наличием меланхолических или психотических признаков, когда резко возрастает вероятность аутоагрессивного поведения) или в случаях резистентности или непереносимости медикаментозной терапии в прошлом. Существуют ограниченные свидетельства того, что назначение стандартных гетероциклических антидепрессантов депрессивным больным, страдающим биполярным расстройством, может способствовать возникновению противоположной аффективной фазы. У таких больных препаратами выбора могут являться стабилизаторы настроения (литий, вальпроаты, карбамазепин) как в виде монотерапии, так и в комбинации с антидепрессантами. Монотерапия психостимуляторами (например, метилфенидат) может иметь положительный эффект у некоторых больных пожилого возраста и у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (см. также гл.14). Некоторым тяжелым депрессивным больным, устойчивым к любому из видов биологической терапии, может быть показана стереотактическая трепанотомия в области хвостатого ядра [15]. На рис. 7.1 представлена обобщенная схема ведения депрессивных больных, состояние которых в недостаточной степени купируется стандартными видами терапии.

ДЕПРЕССИВНЫЕ СИНДРОМЫ, ВЫЗВАННЫЕ ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Терапия подобных расстройств в первую очередь предполагает выявление вызвавшего его лекарственного средства, (например, резерпин, а-метилдопа). Во многих случаях отмена такого препарата и назначение общеукрепляющего лечения приводит к улучшению состояния в течение нескольких дней. В тех же случаях, когда это не приносит ожидаемых результатов, многие врачи прибегают к назначению антидепрессантов.

Если депрессивные состояния возникают в результате длительного применения психоактивных веществ (например, алкоголя), помимо общеукрепляющего лечения и методов, направленных на преодоление лекарственной зависимости, следует провести дезинтоксикацию. У большинства больных алкоголизмом депрессивные признаки формируются сразу после прекращения длительного и тяжелого запоя. Эта депрессивная симптоматика в большинстве случаев купируется в течение двух недель после проведения дезинтоксикации и назначения общеукрепляющей терапии (см. разд. "Больные алкоголизмом" гл. 14). В тех случаях, когда этого не происходит, можно предполагать наличие раннее существовавшего депрессивного расстройства, которое само по себе могло привести к формированию явлений зависимости, поскольку такие больные часто прибегают к самолечению, прежде чем обратиться к врачу. Эту возможность всегда необходимо учитывать при сборе анамнестических сведений. Если у больного после соответствующей терапии абстинентного состояния по-прежнему сохраняются признаки депрессии, то следует перейти к пробному назначению антидепрессантов, при котором необходимо учитывать особенности соматического состояния больного, в частности, насколько фармакодинамические и фармакокинетические свойства выбранного препарата могут влиять на него (см. гл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. McCombs JS, Nichol MB, Stimmei GL, Sclar DA, Beasley CM Jr, Gross LS. The cost of antidepressant

12*

- sant drug therapy failure: a study of antidepressant use patterns in a Medicaid population. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Supp 16): 60-69.
2. Wells KB, Katon W, Rogers B, Camp P. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the medical outcomes study. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (5): 694-700.
3. MacEwan WG, Remick RA. Treatment-resistant depression: a clinical perspective. *Can J Psychiatry* 1988; 33: 788-792.
4. Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *Am J Psychiatry* 1991; 148:695-704.
5. White K, Simpson G. Treatment resistant depression. *Psychiatr Ann* 1987; 17: 274-278.
6. Paykel ES, Van Waerkom AE. Pharmacologic treatment of resistant depression. *Psychiatr Ann* 1987; 17: 327-331.
7. Nemeroff CB. Augmentation regimens for Depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 5): 21-27.
8. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1335-1342.
9. Nelson JC, Mazure CM. Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 363-366.
10. Pope HG, McElroy SL, Nixon RA. Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145= 1292-1294.
11. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jatlow PL. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch*

- Gen Psychiatry 1991; 48: 303-307.
12. Weiberg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, Sachs GS, Pollack MH, Kelly K. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. J Clin Psychiatry 1989; 50:447-449.
 13. Anton RF, Burch EA. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. Am J Psychiatry 1990; 147: 1203-1208.
 14. Post RM, Kramlinger KG. The addition of lithium to carbamazepine. Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 794-800.
 15. Poynton A, Bridges PK, Bartlett JR. Resistant bipolar affective disorder treated by stereotactic subcaudate tractotomy. Br J Psychiatry 1988; 152: 354-358.

Значение социо- и психотерапии

Поскольку целью данной книги в основном является рассмотрение психофармакотерапии, мы не ставим перед собой задачу сделать исчерпывающий обзор значения психотерапии. Тем не менее нам бы хотелось высказать определенные рекомендации по поводу ее применения при лечении депрессивных расстройств. В широком понимании психотерапия подразумевает как элементарное разъяснение сути болезненного состояния и психологическую поддержку, так и психодинамическую, ориентированную на инсайт терапию.

Поскольку ни об одной болезни нельзя сказать, что она протекает в абсолютно изолированной среде, постольку предпринимаемые медикаментозные назначения не являются самодостаточными. Можно говорить о тонком взаимодействии между личностью и индивидуальными особенностями болезни (т.е. социально-психологические жизненные факторы больного могут усиливать или, наоборот, смягчать проявления болезни). Болезненное состояние может влиять на способ самооценки больных и на их представление об отношении к ним окружающих. Это особенно важно помнить при ведении больных с тяжелой психической патологией, потому что именно эти больные не в состоянии провести грань между собой и собственным страданием, а также сопутствующей социальной стигматизацией. Подобное утверждение в первую очередь относится к депрессивным больным, состояние которых отличается такими переживаниями, как чувство вины, самоуничтожения, безнадежности и беспомощности. Эти ощущения больных, а также отсроченное начало действия медикаментозной терапии и обуславливают обязательность разъяснительной психотерапии.

В ходе ряда контролируемых исследований нескольким группам амбулаторных больных проводилась соответственно только медикаментозная терапия, только психотерапия, комбинация медикаментозной и психоте-

рапии и плацебо [1-4]. По определенным показателям комбинированная медикаментозная и психотерапия имела более высокую эффективность (потенцируя друг друга), чем каждая из них самостоятельно. В других исследованиях не смогли обнаружить положительный эффект от применения групповой психотерапии [5].

Первым шагом в любом терапевтическом процессе является разъяснение. Информация должна быть предоставлена больному в благосклонной манере с учетом жизненной ситуации, которая может влиять на его состояние. Больной должен знать, почему ему показана медикаментозная терапия и чего следует ожидать в результате ее применения. Это предполагает разъяснение следующего:

- Каким образом предположительно лекарство воздействует на состояние больного?
- Как следует принимать лекарства?
- Какой образ жизни можно вести при приеме лекарств, и от каких привычек и занятий следует отказаться на это время?
- Какие можно ожидать побочные явления лечения, и что следует в таком случае делать?

Однако разъяснительные мероприятия на этом не заканчиваются и их следует проводить на протяжении всего курса лечения. Поскольку при депрессии возникает расстройство концентрации и внимания, желательно эти пояснения повторять при последующих встречах с больным и, в свою очередь, просить больного повторить эти пояснения и постараться вызвать у него вопросы в целях уточнения уточнения тех или иных моментов лечения. **Принципиально важно не допустить разочарования больного, поддерживая его оптимизм и информированность об отсроченном терапевтическом действии антидепрессантов.**

Также правильным будет объяснение существующих возможностей терапии. Больной должен быть заверен в том, что в случае недостаточного эффекта при назначении одного антидепрессанта существует большая вероятность

успешного лечения с применением другого препарата. Разъяснение и вовлечение больного в процесс принятия решения о назначении медикаментозного лечения и выбора препарата является не только "политически правильным", но и имеет самостоятельное терапевтическое значение, поскольку:

- Адресуется к таким переживаниям, как *потеря контроля над собой и собственной несостоятельности*.
- Делает больного *непосредственным участником* лечебного процесса.
- Укрепляет готовность больного к *соблюдению терапевтического режима*.

Разъяснительные мероприятия следует продолжать даже после формирования картины ремиссии. Важно, чтобы больной понимал цели поддерживающей и профилактической терапии, а также знал предположительные сроки лечения. Больной и его близкие должны также уметь распознать ранние признаки возможного обострения. Это связано с тем, что раннее обнаружение обострения позволит раньше возобновить лечение, что может сократить длительность самого эпизода и соответствующей медикаментозной терапии [6].

Более формально понимаемая психотерапия назначается в более сложных случаях или при наличии длительно существующих характерологических нарушений. Такое решение должно быть принято с учетом особенностей жизненной ситуации данного больного. По возможности интенсивную психотерапию назначают после того, как оценена терапевтическая реакция на медикаментозную

терапию и проведены разъяснительные мероприятия. Многие проблемы, кажущиеся непреодолимыми, после купирования депрессии выглядят вполне разрешимыми. Это особенно следует иметь в виду при терапии больного с первичным депрессивным эпизодом, без выраженных преморбидных личностных особенностей и с длительностью болезни до одного года. Это также относится к больным с рекуррентным депрессивным расстройством, которые в межприступный период отличаются хорошим уровнем социальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974; 131:186-191.
2. Weissman MM, Klerman GL, Paykel ES, Prusoff B, Hanson B. Treatment effects on the social adjustment of depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 771-778.
3. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic Books, 1984.
4. Weissman MM, Jarrett RB, Rush JA. Psychotherapy and its relevance to the pharmacotherapy of major depression: a decade later (1976-1985). In: Meltzer HV, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 1059-1069.
5. Coui L, Lipman RS, Derogatis LR, Smith JE III, Pat-tison JH. Drugs and group psychotherapy in neurotic depression. *Am J Psychiatry* 1974; 131:191-198.
6. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM. The advantage of early treatment intervention in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 771-775.

Осложнения антидепрессивной терапии

Поскольку большинство антидепрессантов практически не отличаются друг от друга по своей антидепрессивной эффективности, то одним из наиболее сложных аспектов проведения антидепрессивной терапии является проблема выбо-

ра лекарственного препарата на основе оценки профиля побочных свойств. Одним из основных достижений в фармакологии антидепрессантов является создание препаратов с более благоприятным профилем побочных свойств,

чем у традиционных трициклических антидепрессантов и ИМАО, вне зависимости от их сравнительной эффективности [1]. Это стало возможным благодаря созданию веществ, которые сохранили способность воздействовать на те рецепторные зоны, которые опосредуют антидепрессивный эффект (например, структуры обратного захвата серотонина), но при этом лишены свойств действовать на нежелательные рецепторные зоны (например, ацетилхолиновые рецепторы, натриевые каналы). Такой подход обеспечил лучшую переносимость и

большую безопасность новых антидепрессивных препаратов. В табл. 7.23 перечислены наиболее общие возможные побочные эффекты некоторых антидепрессантов, а также их относительную тяжесть.

Точное определение побочных явлений, вызванных лекарственными средствами, осложняется тем, что часто жалобы на них (например, головная боль, утомляемость, сухость во рту, головокружение) бывают проявлением депрессии и могут возникать у больных, принимающих плацебо препараты [1]. Некоторые из

Таблица 7.23.
Побочное действие антидепрессантов*

Препарат	Седация	Антихолинергическое действие	Ортостатическая гипотензия	Нарушение сердечной проводимости
Гетероциклические				
Амитриптилин	Выраженная	Выраженная	Умеренная	Выраженная
Кломипрамин	Выраженная	Выраженная	Низкая	Умеренная
Дезипрамин	Низкая	Низкая	Низкая	Умеренная
Доксепин	Выраженная	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Имипрамин	Умеренная	Умеренная	Выраженная	Выраженная
Мапротилин	Умеренная	Умеренная	Низкая	Умеренная
Нортриптилин	Умеренная	Умеренная	Низкая	Умеренная
Протриптилин	Низкая	Умеренная	Низкая	Умеренная
Тримипрамин	Выраженная	Выраженная	Умеренная	Выраженная
SSRI				
Флуоксетин	Низкая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Пароксетин	Низкая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Сертралин	Низкая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Дибензоксазепины				
Амоксапин	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая
Фенилпиперазины				
Тразодон	Выраженная	Низкая	Умеренная	Низкая
Нефазодон	Умеренная	Низкая	Низкая	Низкая
Аминокетоны				
Бупропион	Низкая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Ингибиторы захвата серотонина и норадреналина				
Венлафаксин	Низкая	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Миртазапин	Выраженная	Низкая	Низкая	Низкая
Ингибиторы моноаминоксидазы				
Изокарбосазид	Низкая	Отсутствует	Выраженная	Отсутствует
Фенелзин	Низкая	Отсутствует	Выраженная	Отсутствует
Транилципромин	Низкая	Отсутствует	Выраженная	Отсутствует

* Адаптировано по Ward M. Appendix B. In: Flaherty J, Davis JM, Janicak PG, eds. *Psychiatry: diagnosis and therapy*, 2nd ed. Norwalk CT: Appleton & Lang, 1993; 493–494.

этих признаков возникают еще до начала лечения, другие проявляются спонтанно, но в любом случае они не имеют отношения к действию лекарств. Все это указывает на важность проведения исследований с налаженным контролем, что позволяет определять побочные явления, чаще возникающие в группе с активными медикаментозными назначениями.

Наиболее изучены в плане побочного действия трициклические антидепрессанты, затем фенилпиперазины (тразодон, нефазодон), SSRI и венлафаксин. Хотя SSRI применяются в клинической практике непродолжительный период времени, их широкое распространение позволило накопить значительный массив данных о побочном действии.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Вторичные трициклические амины (например, нортиптилин, дезипрамин) лучше переносятся больными и до некоторой степени безопаснее третичных родоначальных соединений (амитриптилина, имипрамина) [2, 3]. Это связано с различием в фармакологических свойствах, которые включают способность последних связывать:

- *Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы*, которые опосредуют их атропиноподобное действие.
- *Пктаминовые рецепторы*, которые опосредуют их седативное действие, что, возможно, связано с увеличением веса.
- *а-адренергические рецепторы*, которые опосредуют их ортостатическое гипотензивное действие [4].

Дополнительно необходимо отметить, что одни из наиболее важных побочных эффектов — кардиотоксичность и нейротоксичность — зависят от свойства препаратов стабилизировать клеточные мембраны путем подавления активности натриевых каналов [5].

Вышеперечисленное действие третичных аминов ТЦА более интенсивно, чем вторичных аминов ТЦА. Следовательно, последние в целом лучше переносятся больными и более безопас-

ны в применении. Кроме того, исследования уровней концентрации препаратов в крови показали, что вторичные амины обладают более мощным антидепрессивным действием, чем их родоначальные вещества. Таким образом, они могут применяться в более низких концентрациях, что увеличивает их переносимость и безопасность [6]. Это объясняет, почему вторичные амины получают все большее распространение в клинической практике, а применение третичных аминов сокращается.

Мы желали бы подчеркнуть, что вторичные амины ТЦА при передозировке могут быть весьма токсичными, что всегда необходимо учитывать при их назначении больным с высоким риском совершения суицидальных поступков. Также, несмотря на менее выраженное побочное действие, они могут вызывать антихолинергическую, антигистаминальную и ортостатическую симптоматику, что в некоторых случаях требует прекращения их приема. У таких больных для достижения оптимальной терапевтической реакции и снижения вероятности развития побочных эффектов необходимо контролировать уровень концентрации лекарственного вещества в крови.

Наиболее сложные проблемы применения гетероциклических антидепрессантов связаны:

- С действием на сердечно-сосудистую систему.
- С действием на центральную нервную систему.
- С действием на периферическую нервную систему.
- С различными аспектами передозировки препаратов.

Действие на сердечно-сосудистую систему

Вскоре после введения ТЦА в клиническую практику выяснилось, что понятие передозировки таких препаратов часто является вторичным по отношению к таким явлениям, как сердечная блокада и желудочковые аритмии [7]. Это вызвало опасения, что у больных с подверженным подобным сердечным заболеваниям ТЦА даже в пределах терапевтически оптимальной концентрации в крови могут вызвать данные осложнения. Однако к настоящему времени сфор-

мировалось более четкое представление о действии этих антидепрессантов на сердечно-сосудистую систему. Это действие можно разделить на следующие категории:

- *Ортостатическая* гипотензия (значительная, даже в пределах терапевтических дозировок).
- Нарушения *проводимости*, аритмии (значительные во многих случаях передозировки).
- Нарушения *сократительной способности* миокарда (незначительные за редким исключением определенных случаев передозировки).

Ортостатическая гипотензия

Одним из наиболее частых и потенциально наиболее опасных побочных явлений при применении гетероциклических антидепрессантов (также как и ИМАО) является ортостатическая гипотензия. Это явление ведет к отмене антидепрессантов приблизительно у 10% соматически благополучных больных с депрессивными расстройствами. С этим осложнением также связывают учащение, особенно у больных пожилого возраста, таких явлений, как переломы, раны мягких тканей, инфаркт миокарда и внезапная смерть.

К настоящему времени наиболее изученным в этом плане препаратом является *имипрамин*. Данные исследований свидетельствуют, что гипотензия возникает также в результате действия *амитриптилина* и *десметилимипрамина*. В меньшей степени известно о действии на артериальное давление *доксепина*, хотя этот препарат очень широко используется. Единственным трициклическим антидепрессантом, о котором известно, что он в значительно меньшей степени вызывает гипотензию, является *нортриптилин* [8].

У больных, подверженным сердечно-сосудистым заболеваниям, частота возникновения и выраженность лекарственной гипотензии значительно выше. При назначении имипрамина 25 депрессивным больным, страдающим сердечной недостаточностью, ортостатический криз возник в 50% случаев [9]. Напротив, при назначении нортриптилина (в пределах терапевтической концентрации

препарата в крови) это осложнение проявилось только у одного из 21 депрессивного больного без явлений сердечной недостаточности. 19 больных из этой группы ранее принимали имипрамин, что привело к развитию у 8 больных обморочных состояний.

Механизм действия

Механизм, лежащий в основе гипотензивного эффекта неясен, но различные авторы предполагают участие следующих процессов:

- Блокада *периферических* α-адренергических рецепторов.
- Усиление стимуляции *центральных* α-адренергических рецепторов.
- *Непосредственная* адренергическая вазодилатация.

Тразодон, активность которого в этом плане аналогична, также вызывает постуральную гипотензию. Но нортриптилин, действие которого в этом отношении является более благоприятным, блокирует α₁-рецепторы в той же степени, что и другие препараты. Вероятное объяснение заключается в том, что терапевтический уровень концентрации нортриптилина в крови намного ниже, чем тразодона.

Однако эта биохимическая характеристика отнюдь не означает, что терапевтическое или побочное действие препарата зависит именно от этого свойства. Необходимо еще иметь доказательство, что постуральная гипотензия у больных, принимающих антидепрессанты, связана со свойством этих препаратов блокировать α-адренергическую систему.

Интересно, что существенным фактором риска развития ортостатических явлений при терапии имипрамином является само депрессивное состояние. Так, в одном из исследований 22 кардиологическим больным с явлениями сердечной недостаточности и без признаков депрессии назначали имипрамин для купирования аритмии. Только у одного больного (4%) препарат был отменен в связи с развитием ортостатических явлений [10,11]. Это контрастирует с 50%-й частотой возникновения гипотензии у депрессивных больных с аналогичной степенью выраженности сердечной недоста-

точности и сопоставимым уровнем концентрации имипрамина в крови. Muller и др. (1961) также обнаруживают явления гипотензии у 24 из 37 кардиологических больных с признаками депрессивного расстройства и ни у одного из кардиологических больных без сопутствующей депрессивной симптоматики [12].

Лечение

Больной всегда должен быть предупрежден о возможных побочных явлениях и проинструктирован о том, что вставать с постели он должен постепенно, сначала садясь и спуская ноги на пол. При возникновении чувства слабости он должен немедленно лечь в постель. Эти элементарные инструкции очень важны, потому что результатом возможного падения могут быть переломы конечностей и сотрясения головного мозга.

В случае длительного существования гипотензии рекомендуют использовать костыли, инфузию жидкости, а также назначение в некоторых случаях минералокортикоида флуорогидрокортизона (Florinef, 0,025-0,05 мг два раза в день).

Нарушения сердечной проводимости; аритмии

Случаи внезапной смерти возможны среди больных с сопутствующими сердечными заболеваниями, принимающих антидепрессанты. Однако в этих случаях достаточно сложно установить причинную связь с приемом психотропных препаратов. Более того, Roose (1992), обобщив литературные данные, указал, что депрессивное расстройство часто сопутствует инфаркту миокарда, осложняя процесс восстановления кардиологических больных [13].

В самом начале клинического применения имипрамина было установлено, что у некоторых больных развиваются признаки сердечной блокады первой степени, но только спустя 15 лет удалось подтвердить, что эти явления могут представлять собой побочное действие антидепрессанта при уровне концентрации, не превышающем терапевтического диапазона. В настоящее время точно установлено, что все стандартные гетероциклические антидепрессанты

при терапевтических (или немного выше) уровнях концентрации препаратов в крови вызывают увеличение интервалов PR, QRS или QT.

Электрофизиологические исследования подтвердили, что гетероциклические антидепрессанты проявляют свое действие в основном на ритмику в ножках пучка Писа. Хотя в результате их действия у депрессивных больных с нормальной до лечения электрокардиограммой и увеличиваются интервалы PR и QRS, необходимо иметь в виду, что сами по себе такие умеренные изменения ЭКГ клинического значения не имеют. Тем не менее эта способность лекарств снижать сердечную проводимость вызывает вопрос, не влечет ли это возрастания риска атриовентрикулярной блокады у больных с предрасположенностью к подобной патологии. Подобные опасения подкреплялись данными о частоте атриовентрикулярной блокады при передозировке ТЦА, в частности имипрамина.

Roose и др. (1987) исследовали 41 больного с депрессивной симптоматикой, у которых наблюдались признаки атриовентрикулярной блокады первой степени или блокады ножки пучка Гиса. Эта группа больных сравнивалась со 151 больным, у которых до проведения антидепрессивной терапии электрокардиограмма была в пределах нормы [14]. Все больные получали назначения имипрамина или нортриптилина с уровнем концентрации препарата, не превышающим терапевтического порога. Частота возникновения атриовентрикулярной блокады первой и второй степени в первой группе была значительно выше (9%), чем у больных с нормальной ЭКГ (0,7%) ($p < 0,05$, по методу Фишера). Кстати, у больного во второй группе, у которого развилась атриовентрикулярная блокада, при обследовании с помощью катетеризации обнаружилось нарушение проводимости пучка Гиса.

Установлено, что ТЦА при терапевтических уровнях концентрации в крови оказывают клинически выраженное про-тивоаритмическое действие [15]. Имипрамин и нортриптилин (и, вероятно, остальные гетероциклические антидепрессанты) имеют

такие же электрофизиологические характеристики, что и соединения I типа (А, В) (квиинидин, прокаинамид, дизопирамид). Эти ТЦА даже могут быть использованы при лечении аритмий у кардиологических больных без признаков депрессии [16].

Прежде считалось, что эти препараты противопоказаны больным, перенесшим кардиологические заболевания, так как ТЦА при передозировке вызывали тяжелые аритмии. Однако не обязательно, что их кардиологическое действие при терапевтическом уровне концентрации в крови и при токсическом уровне одинаково. В одном из исследований у 17 из 22 кардиологических больных с желудочковыми аритмиями без признаков депрессии на фоне лечения ими-прамином подавлялось до 75% преждевременных вентрикулярных сокращений [17]. С позиции врачей-кардиологов особенно важно, что применение ими-прамина позволяет купировать сложные типы нарушения ритма, а также подавляет различные варианты тахикардии ($99\% \pm 2\%$). Необходимо отметить, что совместное назначение аналогичных по действию веществ (например, ими-прамина и квиинидина) может привести к эффекту усиления аритмии.

Проблемы, связанные с сократительной способностью миокарда

До недавнего времени было принято считать, что гетероциклические антидепрессанты неблагоприятно действуют на функцию левого желудочка (ЛЖФ). Для оценки ЛЖФ использовался метод измерения времени систолы, который частично зависел от длительности интервала QRS. Поскольку гетероциклические антидепрессанты увеличивают интервал QRS, то связанный с этим явлением метод измерения времени систолы может показать преувеличенный эффект ТЦА на функцию левого желудочка.

Появление метода радиоизотопной ангиографии обеспечило более надежную оценку действия лекарственных средств на ЛЖФ. При использовании этой методики было показано, что относительно низкие дозы ими-прамина и доксепина не влияли на ЛЖФ у 17 депрессивных больных. Вслед за этим Glassman и др. (1983) сообщили о данных радиоизотопной ангиографии в процессе применения ими-прами-

на при терапевтических уровнях концентрации препарата в крови у 15 депрессивных больных с признаками нарушения ЛЖФ средней и тяжелой степени [18]. Действие ими-прамина никоим образом не отразилось на показателях измерения ЛЖФ, но в 50% случаев привело к тяжелой переносимой ортостатической гипотензии. Таким образом, ТЦА в связи с их свойством вызывать ортостатическую гипотензию и замедление внутрисердечной проводимости следует применять особенно осторожно у больных с сердечной недостаточностью.

Roose и Glassman (1984) пришли к заключению, что ТЦА следующим образом действуют на сердечно-сосудистую систему:

- Проявляют себя как *антиаритмические средства*, эффективные при терапии больных с эктопической желудочковой активностью.
- Практически не влияют на *сердечный выброс*, даже у больных с сердечной недостаточностью.
- *Замедляют сердечную проводимость*, что увеличивает риск появления осложнений данного типа у больных с признаками частичной блокады ножек пучка Гиса [19].

Антихолинергическое действие

К типичным вегетативным симптомам, являющимися следствием антихолинергических свойств трициклических антидепрессантов, относятся:

- Сухость во рту.
- Нарушения аккомодации; в редких случаях усиление закрытоугольной глаукомы.
- Сердцебиение; тахикардия; головокружение.
- Задержки мочеиспускания; запоры; изредка непроходимость кишечника, которая при позднем обнаружении может оказаться фатальной.
- Нарушение памяти.

Наиболее часто встречающимся побочным симптомом со стороны вегетативной нервной системы является сухость во рту, поэтому больной всегда должен знать о возможности ее появления. Может возникать также *обильное ночное потоотделение*, однако точный механизм этого явления неизвестен. Также увеличивает-

ся риск развития *кариеса зубов* в связи с потерей бактериостатического действия слюны. Все это в большей степени осложняется, когда больной пытается облегчить свои ощущения с помощью леденцовых конфет и освежительных напитков, следовательно, больным необходимо рекомендовать ограничить поступление сахара в организм.

Эти вегетативные побочные явления достаточно умеренны, не причиняют значительного беспокойства и обычно проходят спустя несколько недель после начала лечения. В любом случае, их легко можно компенсировать, меняя дозировку препарата. Назначение бетанехола (Urecholine) (25-50 мг) три-четыре раза в день может компенсировать расстройства мочеиспускания.

При использовании аналитических методов, измеряющих способность лекарственных веществ связываться с мускариновыми рецепторами головного мозга, тонкого кишечника и других тканей, было установлено, что наиболее выраженным антихолинергическим действием обладает амитриптилин, умеренным — доксепин, наиболее слабым — дезипрамин [20]. В ходе исследований *in vitro* и на животных моделях было показано, что ни один из новых антидепрессантов при обычных терапевтических дозировках не имеет сколь-нибудь значимого антихолинергического действия (табл. 7.23). В соответствии с фармакологическими свойствами их антихолинергическое действие не превышает действие плацебо. До настоящего времени трудно с уверенностью говорить о том, до какой степени лабораторные данные коррелируют с клиническими, но в любом случае можно допустить, что эта корреляция носит положительный характер.

Центральный

антихолинергический синдром

Эта интоксикационная реакция проявляется в виде:

- Выраженных зрительных галлюцинаций.
- Нарушений памяти на текущие события.
- Растерянности.
- Дезориентировки.

Диагноз основывается на типичных клинических проявлениях и их обратимости под дей-

ствием физостигмина — лекарственного средства, увеличивающего содержание ацетилхолина в головном мозге и таким образом преодолевающего атропиновую блокаду. Отмена препаратов с антихолинергическим действием приводит к исчезновению этих симптомов в течение одного или нескольких дней. В некоторых случаях назначение физостигмина приводит почти к мгновенному облегчению состояния, но его не следует применять как регулярное средство, ввиду возможных ошибок при диагностике состояния больного и собственного холиномиметического токсического действия препарата.

Синдром отмены

Синдром отмены при использовании ТЦА не наблюдается в том плане, в каком он понимается в случае с наркотическими веществами, алкоголем или седативными препаратами. Тем не менее, резкая отмена трициклических препаратов при дозировках 150-300 мг/сут или более, в особенности после трех или более месяцев терапии, может привести к возврату вегетативных симптомов (например, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушение вегетативных функций, тревога и ажитация, нарушение сна). Частота появления этих признаков варьирует в зависимости от дозировки и длительности антидепрессивной терапии. Формирование этого синдрома начинается в течение 48 часов после резкой отмены назначений. Эта симптоматика может быть связана с антихолинергической активностью ТЦА. Отмена препарата вызывает повышение чувствительности мускариновых рецепторов, приводящей к "холинергическому перевозбуждению". При необходимости быстрой отмены антидепрессантов в случае развития противоположного фазового состояния (мании или гипомании) кратковременное назначение бензтропина может уменьшить риск развития вегетативных симптомов. Обычно отмену антидепрессантов производят постепенно.

Норадренергическое действие

Повышенная тревожность, тахикардия и тремор могут возникать в начале курса лечения, в осо-

бенности у больных с сопутствующими паническими приступами. Действие ТЦА может вызывать устойчивый, мелкоразмахистый тремор, чаще всего в верхних конечностях. Наиболее часто перечисленная симптоматика возникает в результате применения дезипрамина и протриптилина. В этой ситуации целесообразно назначение пропранолола (60 мг/сут), который при этом не вызывает усиления депрессивной симптоматики. Возможен также переход на назначение препарата с менее выраженной noradrenergической активностью.

Действие на центральную нервную систему

Существуют сообщения о том, что при проведении антидепрессивной терапии появляется *бессонница*, в особенности у больных пожилого возраста, но это расстройство носит обычно преходящий характер и купируется при смещении приема лекарств на утренние часы или изменении назначений на антидепрессанты с более выраженными седативными свойствами. Все препараты этой группы имеют седативные свойства, но при этом существуют различия в степени их выраженности. Например, amitriptilin, doksepin и trazodon обладают более выраженным седативным эффектом, чем все другие представители этого класса (табл. 7.23). Больные должны знать, что алкоголь может потенцировать седативный эффект этих препаратов. Наиболее вероятным фармакологическим механизмом седативного действия является блокада H_1 -гистаминовых рецепторов.

В то же время наиболее "стимулирующие антидепрессанты" (например, протриптилин, SSRI, венлафаксин или некоторые ИМАО) не потенцируют действие алкоголя, но могут вызывать бессонницу. Для предотвращения этого нежелательного явления прием препарат назначают в утренние часы. ТЦА могут вызывать кратковременные состояния шизофреноподобного возбуждения (очень редко), растерянности или мании, но, как правило, только у больных с предрасположенностью к этим состояниям (т.е. эти антидепрессивные препараты могут проявить психодислептическое действие толь-

ко у больных, страдавших психотическими расстройствами до проведения данной терапии).

Дополнительно к наблюдениям передозировки этих препаратов можно заметить, что иногда и терапевтические дозы вызывают *судорожные явления*. Все-таки причина этих приступов может быть различной и требует тщательной оценки. Preskorn и Fast (1992) установили, что единственным фактором риска, связанным с судорожными приступами у восьми больных, получавших стандартные дозировки ТЦА, уровень концентрации препаратов в крови был высокий (в среднем был равен 734 ± 249 нг/мл при диапазоне, равном 438-1200 нг/мл) [21].

Мапротилин и *бупропион* чаще вызывают судорожные приступы, чем имипрамин, amitriptilin или нортриптилин. Частота возникновения судорог при применении мапротилина в 6-30 раз выше, чем у других препаратов. При этом судороги возникают при дозировках, всего лишь немного превосходящих рекомендуемый терапевтический диапазон для этого препарата. Это заставляет многих врачей начинать терапию мапротилином с низкой дозировки (75 мг/сут, а у больных пожилого возраста даже меньше), постепенно увеличивая ее по 25 мг в течение двух или более недель (с учетом того, что период полувыведения препарата составляет приблизительно 48 ч). Средние дозировки мапротилина для амбулаторных больных составляют около 150 мг/сут, максимальные — 225 мг.

В своем обзоре 37 клинических случаев, Davidson (1989) показал, что риск формирования судорожных приступов при использовании бупропиона появляется при превышении максимально рекомендуемой дозировки препарата (т.е. 450 мг/сут) [22]. Повышенный риск возникновения судорожных явлений отмечался также у больных с расстройствами приема пищи, что стало основанием для временного отзыва препарата с рынка.

Тики, дизартрия, парестезия, параличи мышц конечностей и атаксия при применении ТЦА встречаются редко. *Двигательные расстройства* при приеме этих антидепрессантов не характерны, а если и появляются, то только у больных пожилого возраста.

Передозировка

Гетероциклические антидепрессанты являются третьей по частоте причиной смертности, связанной с приемом лекарств, уступая в этом только комбинации алкоголя с лекарствами и героину [23]. Хотя возможное летальное действие этих препаратов общеизвестно, четких представлений о соответствующих терапевтических мероприятиях в этой ситуации не существует.

Передозировка антидепрессантов типа имипрамина вызывает следующую клиническую симптоматику:

- Кратковременное возбуждение, помрачение сознания, судорожные явления.
- Гипотензия, тахикардия, нарушение сердечной проводимости.
- Проявления антихолинергической блокады.
- Паралич кишечника и мочевого пузыря.
- Нарушение температурной регуляции.
- Мидриаз.
- Делириозное состояние.

У больных может развиваться коматозное состояние, длящееся не более 24 ч, осложняемое шоком и угнетением дыхания. Обычно продолжительность коматозного состояния, вызванного передозировкой ТЦА, незначительна.

Наиболее характерными и тяжелыми последствиями передозировки ТЦА являются нарушения сердечной проводимости и реполяризации. Клинически это проявляется в следующем:

- Атриовентрикулярная блокада.
- Внутрижелудочковые расстройства проводимости.
- Увеличение интервала QT.

На фоне возникающих нарушений проводимости увеличивается риск появления аритмий. Злокачественные желудочковые аритмии возникают как проявления очень значительной передозировки препаратов.

Летальной может быть дозировка ТЦА в 1 г, а в некоторых случаях даже 500 мг. Все стандартные трициклические антидепрессанты могут стать причиной смерти при передозировке, это же справедливо для некоторых новых гете-

роциклических антидепрессантов, таких как мапротилин (вероятно, с другим механизмом возникновения терминальной симптоматики) и амоксапин. В 32 случаях смерти от приема чрезмерной дозы препарата, 14 человек скончались по дороге в больницу; 9 — были еще живы при госпитализации, однако, находились в тяжелом состоянии; оставшиеся 9 — были доставлены в стационар в относительно благополучном состоянии, но клиническая симптоматика тяжелой передозировки у них развивалась в течение последующих 2 ч [24]. Все больные скончались в течение 24 ч после приема токсической дозы препарата.

Нарушения сердечного ритма (например, тахикардия, мерцательная аритмия, фибрилляция желудочков и атриовентрикулярная или внутрижелудочковая блокада) наиболее часто являются непосредственной причиной смерти. Таким образом, очень важным является поддержание сердечной функции. Если больной выжил в течение первых часов, то при правильных неотложных мероприятиях возможно выздоровление больного без тяжелых последствий. Главное определить, что больной уже не находится под непосредственной угрозой смертельного исхода. Большинство больных с незначительной передозировкой госпитализируются только в связи с этими опасениями. Имеются сообщения о более поздних случаях смертельного исхода (спустя 2-5 дней после передозировки), тем не менее в большинстве из них это было связано с осложнениями, которые возникали намного раньше [25,26]. Если у больного в течение первых 6 ч не развились основные перечисленные симптомы: помрачение сознания, гипотензия, угнетение дыхания, судорожные приступы, признаки блокады или аритмии, то очень маловероятно, что они возникнут позже.

Литературные данные указывают, что судорожные приступы и аритмии возникают при уровне концентрации ТЦА в крови 1000 нг/мл. Однако длительность интервала QRS может стать более важным ранним предиктором тяжести состояния больного в случаях передозировки лекарства. Так, в 49 клинических случаях передозировки ТЦА судорожные приступы воз-

никали при продолжительности QRS более 0,10 с, а желудочковая аритмия — при QRS интервале больше, чем 0,16 с [26]. Таким образом, при острой передозировке ЭКГ является более надежным и быстрым способом оценки тяжести состояния. Однако при продолжительности интервала QRS меньше 0,10 с трудно все же с уверенностью говорить о безопасном состоянии больного, а также рекомендовать определенные сроки обязательного измерения ЭКГ.

Наиболее частыми проявлениями острой передозировки со стороны сердечно-сосудистой системы являются тахикардия и гипотензия. Гипотензия частично связана с уменьшением относительного объема крови. Хотя лабораторные данные и свидетельствуют об отсутствии прямого эффекта гетероциклических антидепрессантов на функцию левого желудочка, в двух клинических случаях летальной передозировки препаратов было зарегистрировано, что при нормальном ритме и деполяризации желудочков был резко снижен сердечный выброс. Можно предположить, что при очень высоких уровнях концентрации гетероциклические антидепрессанты могут непосредственно повреждать миокард [28].

В случае передозировки *мапротилина* причиной смерти в большей степени является токсическое действие на ЦНС, чем кардиологические осложнения.

Передозировка *тразодона* редко ведет к летальному исходу. SSR1, венлафаксин, нефазодон и мirtазапин в целом безопасны при передозировке, однако для окончательного суждения требуются более обширные клинические данные.

Лечение

Основным принципом лечения последствий передозировки, в отношении которого не существует разногласий, является немедленная отмена препарата и неотложная интенсивная терапия. При подозрении о передозировке необходимо немедленно приступить к опорожнению желудка, поскольку диализ (после всасывания препарата) является менее эффективным способом выведения препарата. Лечение должно включать:

- Вызывание рвоты или искусственный отсос из полости желудка.
- Лаваж с активированным углем.
- Противосудорожные средства (в/в диазепам).
- Купирование коматозного расстройства.
- Поддержка функции дыхания.
- Мониторинг и купирование кардиотоксических эффектов.

Раствор активированного угля, вводимый многократно через зонд после опорожнения желудка, способствует быстрому выведению трициклических антидепрессантов [29].

В некоторых случаях считают, что при возникновении желудочковых аритмий, необходимо назначать квинидин или ему подобные вещества. Но если врач вспомнит, что гетероциклические антидепрессанты сами по себе являются противоритмическими средствами, то, возможно, ему будет понятна *потенциальная опасность такого подхода*. Более правильным будет рассматривать такие состояния, как аналогичные передозировке квинидина, которые лечатся назначением гипертонического раствора натрия бикарбоната и электростимуляцией. Терапевтический режим должен как минимум гарантировать, что лечение не вызовет обострения или ухудшения симптоматики. Проявления тахикардии чаще всего не представляют особой опасности, и многие врачи сомневаются в необходимости применения физостигмина.

Другие побочные явления

Увеличение массы тела

Многие антидепрессанты (например, третичные амины ТЦА, мirtазапин) вызывают прибавку в весе, однако точный механизм этого явления неизвестен. Возможно, тем больным, у которых это явление становится серьезной проблемой, предпочтительнее было бы назначать бупропион, SSR1, фенилпиперазины и венлафаксин. При назначении SSR1 в течение первых 6-8 недель лечения может возникать умеренная потеря в весе, которая имеет преходящий характер. Именно временный характер этого явления не позволил продолжить разработки с препаратами этой группы с целью выпуска лекарственного средства для борьбы с проблемой прибавки веса.

Половая дисфункция

Приапизм представляет собой патологическую, болезненную и продолжительную эрекцию, которая не зависит от сексуального возбуждения и вызывается различными причинами, в том числе и следующими лекарственными препаратами:

- Антипсихотическими средствами (например, хлорпромазин и тиоридазин).
- Наркотическими веществами типа марихуаны и кокаина.
- Антигипертоническими средствами типа гуанитидина и гидралазина.
- Антидепрессантами типа trazodona.

Появление этого синдрома следует рассматривать как неотложное состояние и больной должен находиться под наблюдением в течение нескольких часов после его возникновения. При нарастании отека полового члена требуется немедленная отмена лекарственного препарата и консультация уролога. Застой крови и нарастание отека могут привести к фиброзу тканей полового члена и в конечном счете к импотенции. Такое неотложное состояние требует прямой инъекции в луковицу полового члена или хирургического вмешательства по снятию отека [30].

Гиперсенситивность

Кожные реакции могут возникать на ранних этапах лечения и стихают по мере его продолжения. *Желтуха*, которая также может возникать в начале лечения, развивается так же, как и в случае с хлорпромазином, по типу холестаза. *Агранулоцитоз* является очень редким осложнением (в равной степени это относится к случаям лейкоцитоза, лейкопении и эозинофилии). Говорить о его преимущественном появлении при использовании какого-либо антидепрессанта не представляется возможным.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА

^Первым SSRI, доступным клиническому при-

тснтаию, в США стал в 1988 г. флуоксетин. Впоследствии на рынке появились сертралин (1992), пароксетин (1993) и флувоксамин (1994).

В связи с широким распространением накопился достаточно большой массив информации об этих препаратах. При клинических сравнительных испытаниях SSRI и третичных аминов ТЦА было продемонстрировано, что профиль побочных свойств новых препаратов позволяет больному лучше их переносить, однако при сравнении с вторичными аминами ТЦА это преимущество не выглядит столь очевидным [31-36]. Наиболее важным преимуществом SSRI является то, что они не вызывают тяжелых побочных явлений (например, замедления сердечной проводимости, судорожных приступов, постуральной гипотензии) и при передозировке не приводят к летальному исходу.

Профили побочного действия SSRI и ТЦА в целом различны, кроме тех признаков, которые касаются *агонизма к серотонину* [32-34,37]. К наиболее частым осложнениям относятся:

- Головная боль, головокружение.
- Тошнота, поносы, запор.
- Сонливость или бессонница.
- Потливость, тремор, сухость во рту.
- Тревога, беспокойство.

К менее частым побочным явлениям относятся:

- Прибавка в весе.
- Подавление эякуляции и/или оргазма.
- Бруксизм (скрежетание зубами по ночам), миоклонии, парестезии.

К побочным явлениям, наиболее часто требующим дополнительного терапевтического вмешательства, относятся:

- *Тошнота*. Обычно преходящая и связана с величиной дозировки. Состояние значительно улучшается при снижении дозировки и при назначении симптоматического лечения (например, диета, антацидные средства, дополнительное назначение препаратов, блокирующих 5-HT₃ рецепторы, типа цизаприда).
- *Анорексия*. Более выражена у больных с чрезмерным весом и пристрастием к пище, богатой углеводами. Может вызывать зависимость от препарата SSRI у больных, страдающих буйливостью или нервной анорексией.
- *Усиление тревоги и раздражительности*. Возникает в начале лечения, особенно у боль-